

**Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Bereich Endokrinologie & Diabetologie
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Herbert Kann M.A.
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**Primärer Hyperparathyreoidismus:
sporadisch, Lithium-induziert und bei
Multipler Endokriner Neoplasie
Eine vergleichende Gegenüberstellung**

**Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich der Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von**

Sabine Gudrun Dillenberger aus Qalandarabad

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
21.02.2019.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan:	Herr Prof. Dr. H. Schäfer
Referent:	Herr Prof. Dr. Dr. P. Kann
1. Korreferent:	Frau Prof. Dr. K. Holzer

3.4.1	Analyse vorliegender Befunde von Knochendichtemessungen.....	29
3.4.1.1	Analyse der T-Scores.....	30
3.4.1.2	Analyse der Z-Scores.....	30
3.5	Retrospektive Durchsicht der Patientenunterlagen und Ergebnisdokumentation	31
3.5.1	Patientencharakterisierung und klinische Manifestationen des pHPT	31
3.5.2	Operationsmethode	32
3.5.3	Laborparameter	32
3.5.3.1	Laborparameter bei Vorstellungen ohne Operation	33
3.5.3.2	.. Laborparameter bei Vorstellungen zur Erst- oder Reoperation	34
3.5.3.3	Laborparameter bei Vorstellung zur Nachkontrolle	35
3.5.4	Rezidiv oder Persistenz.....	35
3.5.5	Diagnosequalität.....	36
3.5.6	Nachbeobachtungszeit	36
3.5.7	Histologische Ergebnisse und Anzahl betroffener Drüsen	37
3.5.8	Präoperative Lokalisationsdiagnostik.....	37
3.5.8.1	Sonographie in der präoperativen Nebenschilddrüsendiagnostik.....	38
3.5.8.2	^{99m} Techne- tium-Sestamibi-Szintigraphie in der präoperativen Nebenschilddrüsendiagnostik	38
3.5.8.3	Beurteilung der Sensitivität der präoperativen Bildgebung	38
3.6	Statistische Auswertung.....	40
4	Ergebnisse.....	41

4.1	Patientenidentifikation.....	41
4.2	Versand und Rücklaufquoten der Fragebögen.....	41
4.3	Gruppeneinteilung gemäß Fragebögen und Patientenunterlagen	42
4.3.1	Sporadischer pHPT	42
4.3.2	Lithium-induzierter pHPT	42
4.3.3	pHPT bei MEN	44
4.3.4	Geschlechterverteilung nach Gruppen.....	44
4.3.5	Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung	45
4.4	Auswertung der Fragebögen und Knochendichtemessungen	47
4.4.1	Vorkommen von Erkrankungen weiterer endokriner Organe	47
4.4.2	Familiäres Vorkommen von Erkrankungen endokriner Organe.....	53
4.4.3	Vorkommen psychischer Erkrankungen und deren ärztliche Behandlung.....	59
4.4.4	Häufigkeit der Lithiumanamnese bei Patienten mit pHPT	61
4.4.5	Klinische Manifestationen des pHPT – Nieren	62
4.4.6	Klinische Manifestationen des pHPT – Skelettsystem	63
	4.4.6.1 Ergebnisse der vorliegenden Knochendichtemessungen	67
4.4.7	Therapie, Rezidiv und Persistenz des pHPT: Vergleich der Angaben in Fragebogen und Patientenunterlagen	70
4.5	Auswertung der Patientenunterlagen.....	71
4.5.1	Beschreibung der Gruppenzusammensetzungen	71
	4.5.1.1 Sporadischer pHPT.....	72
	4.5.1.2 Lithium-induzierter pHPT.....	74
	4.5.1.3 pHPT bei MEN	78
4.5.2	pHPT – Vorstellungen ohne Operation	79

	4.5.2.1 Zusammensetzung des Kollektivs bei Vorstellung ohne Operation – Gruppenzugehörigkeit.....	79
	4.5.2.2 Laborwerte zum Zeitpunkt der Vorstellung	80
4.5.3	pHPT – Vorstellungen zur Erstoperation.....	81
	4.5.3.1Zusammensetzung des Kollektivs bei Vorstellung zur Erstoperation – Gruppenzugehörigkeit	82
	4.5.3.2 Wahl der Operationsmethode	83
	4.5.3.3 Ergebnisse prä- und postoperativer Labordiagnostik bei Vorstellung zur Erstoperation.....	84
	4.5.3.4 Diagnosequalität des pHPT bei Erstoperation	90
	4.5.3.5 Nachbeobachtungszeit bei Erstoperation	91
	4.5.3.6 Anzahl histologisch betroffener Drüsen	92
	4.5.3.7 Multiglandularität – Rolle der Gruppenzugehörigkeit.....	95
	4.5.3.8 Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation	96
	4.5.3.9 Rezidiv und Persistenz – Rolle der Gruppenzugehörigkeit	100
	4.5.3.10. Rezidiv und Peristenz – Rolle der Operationsart	101
4.5.4	pHPT – Vorstellungen zur Reoperation	102
	4.5.4.1Zusammensetzung des Kollektivs bei Vorstellung zur Reoperation – Gruppenzugehörigkeit.....	103
	4.5.4.2 Wahl der Operationsmethode.....	104
	4.5.4.3 .Ergebnisse prä- und postoperativer Labordiagnostik bei Vorstellung zur Reoperation	105
	4.5.4.4 Diagnosequalität des pHPT bei Reoperation.....	110
	4.5.4.5 Nachbeobachtungszeit bei Reoperation.....	111

4.5.4.6	Anzahl histologisch betroffener Drüsen	112
4.5.4.7	Rezidiv und Persistenz bei Reoperation.....	114
4.5.4.8	Rezidiv und Persistenz – Rolle der Gruppenzugehörigkeit	117
4.5.4.9	Rezidiv und Persistenz – Rolle der Operationsart	118
4.5.5	pHPT – Vorstellung zur Nachkontrolle	118
4.5.6	Sonographie und Szintigraphie in der Lokalisationsdiagnostik des pHPT.....	119
4.5.6.1	Sensitivität der Nebenschilddrüsenultraschall	119
4.5.6.2	Sensitivität der Nebenschilddrüsen- ^{99m} Tc-Sestamibi- Szintigraphie	120
5	Diskussion.....	123
5.1	Identifizierte Patienten – Gruppenzugehörigkeit.....	123
5.2	Identifizierte Patienten – Geschlechterverhältnis	127
5.3	Manifestationen des pHPT – Alter bei Erstoperation, Laborwerte, Skelett- und Nierenmanifestationen	129
5.3.1	Alter bei Erstoperation	129
5.3.2	Laborparameter bei pHPT	129
5.3.2.1	Laborparameter bei Patienten ohne Operation	131
5.3.2.2Diagnosequalität und Laborparametern bei Patienten mit Vorstellung zur Erstoperation.....	131
5.3.2.3Diagnosequalität und Laborparameter bei Vorstellung zur Reoperation	133
5.3.3	Renale und skelettale Manifestationen des pHPT	135
5.3.3.1	Renale Manifestationen des pHPT.....	135

5.3.3.2	Skelettale Manifestationen des pHPT	137
5.4	Begleitende endokrine Erkrankungen	141
5.5	Begleitende psychische Erkrankungen	145
5.6	Präoperativen Lokalisationsdiagnostik – Sonographie und Szintigraphie	146
5.7	Operative Therapie, Multiglandularität, Rezidive und Persistenzen.....	149
6	Fazit, Limitationen und Ausblick.....	158
7	Zusammenfassung und Abstract.....	163
	Literaturverzeichnis.....	167
	Abkürzungsverzeichnis.....	182
	Abbildungsverzeichnis.....	184
	Tabellenverzeichnis.....	187
	Anhang	i
	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	vi
	Danksagung	vii

1 **Einleitung**

Der primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen, die sich durch eine Vielzahl möglicher klinischer Symptome äußert und neben dem klinischen Bild aufgrund wegweisender laborchemischer Veränderungen diagnostiziert werden kann. Im Universitätsklinikum Marburg werden dabei neben Patienten mit sporadischen Formen von pHPT auch solche mit hereditären Formen betreut und therapiert. Insbesondere sind hierbei die pHPT-Erkrankungen im Zuge der Multiplen Endokrinen Neoplasien (MEN) Typ 1 und Typ 2 zu nennen. Es handelt sich dabei um autosomal dominant vererbliche Syndrome, die häufig mit der Ausbildung einer primären Nebenschilddrüsenüberfunktion einhergehen. Darüber hinaus ist seit der Erstbeschreibung durch Garfinkel et al. (1973) eine weitere, dem pHPT gleichende Erkrankung, Inhalt einer Vielzahl von Veröffentlichungen: der Lithium-assoziierte bzw. -induzierte HPT.

Die vorliegende Studie hat sich zum Ziel genommen, zu verifizieren, in welcher Häufigkeit sich im Patientenkollektiv der Klinik unter Patienten pHPT eine zugrundeliegende zurückliegende oder gegenwärtige Lithiumeinnahme oder eine MEN-Erkrankung erheben lässt. Des Weiteren widmet sich die Arbeit der Frage, durch welche klinischen Besonderheiten sich das Krankheitsbild des pHPT in den drei genannten Formen auszeichnet und in welcher Häufigkeit es zu Rezidiven oder Persistenzen im Anschluss an eine operative Therapie kommt.

Die Arbeit beginnt mit einer theoretischen Einführung zu physiologischen Grundlagen des Parathormon (PTH)- und Kalziumstoffwechsels sowie des HPT. Weiterhin werden hier relevante Aspekte des aktuellen Forschungsstandes bezüglich des sporadischen pHPT, der MEN-Erkrankung, des pHPT bei MEN, der Lithiumtherapie sowie des Lithium-induzierten pHPT dargestellt (s. *2 Theoretische Einführung*). Auf dieser Grundlage sollen im Anschluss die Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit hergeleitet werden (s. *2.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit*).

Im dritten Kapitel wird das Forschungsdesign der Untersuchung hinsichtlich der verwendeten Methodik und Materialien dargelegt (s. *3 Material und Methoden*). Darauf folgend werden im Kapitel *4 Ergebnisse* die aus Patientenunterlagen und Fragebögen gewonnenen Informationen systematisch dargestellt.

In dem sich anschließenden Kapitel werden die erhobenen Ergebnisse diskutiert und in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet. Hierbei sollen auch mögliche Grenzen der

Untersuchung hinsichtlich der gewählten Methodik, der verfügbaren Patientendaten oder potentiell noch unbeantworteter Teilfragen identifiziert werden (s. *5 Diskussion*). Im darauf folgenden Kapitel sollen schließlich die mit der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse zusammengefasst werden. Aufbauend auf der kritischen Auseinandersetzung mit dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und möglichen methodischen oder quantitativen Defiziten der Arbeit sollen Ansatzpunkte für zukünftige Forschungsarbeiten dargestellt werden (s. *6 Fazit, Limitationen und Ausblick*). Abschließend stellt Kapitel 7 *Zusammenfassung und Abstract* eine kurze Zusammenfassung der Arbeit dar.

Zu beachten ist, dass ein Nebeneinander der Begrifflichkeiten des Lithium-assoziierten und Lithium-induzierten pHPT besteht. Streng genommen ist bislang nicht eindeutig geklärt, ob es sich lediglich um eine Assoziation handelt oder eine Induktion des HPT durch Lithium besteht. Die Begriffe werden zur Vereinfachung jedoch sowohl im Titel als auch im Verlauf der Arbeit synonym verwendet.

2 Theoretische Einführung

Die folgende theoretische Einführung der Arbeit gibt einen Überblick über wichtige Grundlagen des PTH- und Kalziumstoffwechsels sowie über das Krankheitsbild des HPT in seiner primären, sekundären und tertiären Verlaufsform und im Zuge eines Nebenschilddrüsenkarzinoms. Schwerpunkte werden dabei auf das klinische Erscheinungsbild und das therapeutischen Management des pHPT gelegt. Im Weiteren werden die Anwendungsgebiete der Lithiumtherapie sowie deren in der Literatur beschriebene Nebenwirkungen erläutert. Hierbei wird gesondert auf das Krankheitsbild des Lithium-induzierten pHPT eingegangen. Darüber hinaus werden die MEN1 und MEN2-Syndrome sowie die Besonderheiten der im Zuge dieser Syndrome auftretenden pHPT-Erkrankungen erläutert.

2.1 Physiologische Grundlagen des PTH- und Kalziumstoffwechsels

Kalzium ist für eine Vielzahl physiologischer Prozesse von essentieller Bedeutung. So ist es unter anderem elementar für die Aufrechterhaltung neuronaler und muskulärer Funktionen, das Blutgerinnungssystem und den Knochenstoffwechsel (Hoenderop et al. 2005; Kraft 2015). Während etwa 99% des im menschlichen Körper vorhandenen Kalziums in Form von Hydroxylapatit im Skelettsystem vorliegt, liegt es im menschlichen Serum zu etwa 50% in der biologisch aktiven ionisierten Form, zu 40% proteingebunden und zu 10% im Komplex mit organischen Säuren vor (Zahrani u. Levine 1997). Schon geringe Veränderungen der extrazellulären Serumkalziumkonzentration können physiologische Prozesse entscheidend stören, sodass diese durch unterschiedliche Mechanismen eng kontrolliert werden muss (Lin et al. 2014). Der menschliche Kalziumstoffwechsel unterliegt dabei dem Zusammenspiel einer Vielzahl sich wechselseitig bedingender Steuerelemente. Die Aufgabe der hormonellen Steuerung der Kalzium- und Phosphathomöostase wird hierbei insbesondere PTH, Vitamin D sowie in geringerem Maße Calcitonin zuteil. Weiterhin spielen die alimentäre Aufnahme und intestinale Resorption, der Knochenstoffwechsel sowie die Nieren eine entscheidende Rolle, welche wiederum durch die genannten Hormone reguliert werden.

Die PTH-Synthese findet in den Nebenschilddrüsen statt. Hierbei wird zunächst ein aus 115 Aminosäuren bestehendes Prä-Pro-Hormon gebildet, welches nach Konvertierung

in ein aus 90 Aminosäuren bestehendes Prohormon, schließlich als matures 84 Aminosäuren-Polypeptidhormon sezerniert wird (Zahrani u. Levine 1997). Während PTH wesentlich für die Steuerung der Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum ist, regulieren diese im Gegenzug die Synthese und Sekretion des Hormons (Silver et al. 1998). Das Ausmaß der PTH-Sekretion verhält sich hierbei umgekehrt proportional zur Serumkonzentration an ionisiertem Kalzium (Zahrani u. Levine 1997). Möglich wird dieses durch das Vorhandensein eines an der Oberfläche der Nebenschilddrüsenzellen gelegenen G-Protein gekoppelten Calcium Sensing Rezeptors (CaSR) (Brown et al. 1993).

Der CaSR wird neben den Nebenschilddrüsen auch in anderem, die Kalziumhomöostase regulierendem Gewebe, exprimiert. Neben dem hemmenden Effekt von Ca^{2+} auf die PTH-Freisetzung, ist vermutlich auch der stimulierende Effekt von Ca^{2+} auf die Freisetzung von Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse durch den CaSR vermittelt (Brown u. MacLeod 2001). Es konnte gezeigt werden, dass inaktivierende Mutationen des CaSR-Gens als Ursache der familiären (benignen) hypokalzurischen Hyperkalzämie und des neonatalen schweren HPT anzusehen sind (Pollak et al. 1993). Hingegen liegt beispielsweise der autosomal dominanten Hypokalzämie (ADH) eine aktivierende Mutation des Rezeptorgens zugrunde (Hendy et al. 2000).

Eine erhöhte PTH-Sekretion bewirkt über eine Vielzahl von Mechanismen eine erhöhte Kalziumbereitstellung in den Extrazellularraum. Dies geschieht einerseits renal durch Förderung der Reabsorption von Kalzium im distalen Tubulus (Gesek u. Friedman 1992). Andererseits hemmt PTH die renale Reabsorption von Phosphat im proximalen Tubulus, insbesondere über den Na^+/P_i -Kotransporter (Pfister et al. 1997). Durch den genannten renalen Mechanismus kann über den PTH-Wirkzyklus bereits innerhalb von Minuten auf Veränderungen der Serumkalziumkonzentration reagiert werden (Zahrani u. Levine 1997). Da Phosphat zur Komplexbildung mit Kalzium in der Lage ist, bewirkt ein erniedrigtes Serumphosphat eine verminderte Komplexbildung und damit ebenfalls eine Steigerung des frei vorliegenden, aktiven Ca^{2+} .

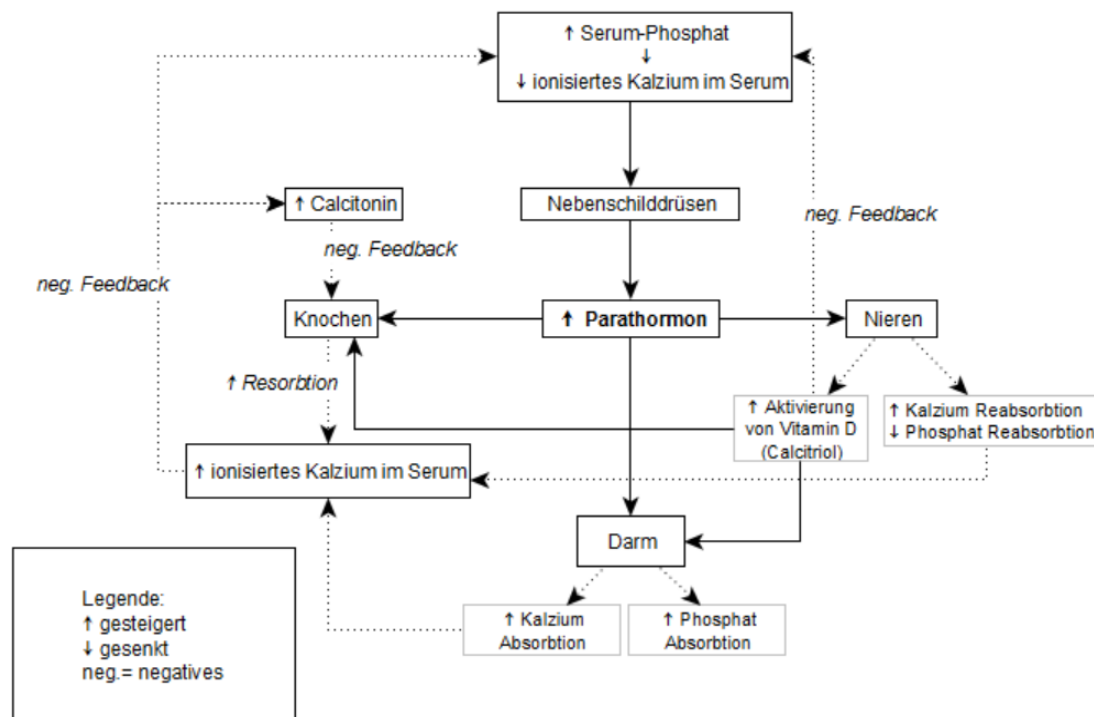
Auch am Skelettsystem, dem größten Kalziumreservoir des Körpers, führt die PTH-Wirkung zu einer erhöhten Kalziumbereitstellung. Hierbei wird gemäß Murray et al. (2005) nach vorherrschender Auffassung davon ausgegangen, dass Osteoklasten im Gegensatz zu Osteoblasten keinen PTH-Rezeptor besitzen und die aktivierende Wirkung von PTH auf Osteoklasten bzw. die Osteoklastenreifung damit indirekter Natur ist. Dabei spielt insbesondere das Zusammenspiel der Förderung der Bildung von Mediatoren wie

RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) und der Reduktion der Bildung von antiresorptiven Proteinen wie Osteoprotegerin eine Rolle (Murray et al. 2005).

Über eine Aktivierung der renalen α -1-Hydroxylase fördert PTH weiterhin die Hydroxylierung von 25(OH)-Cholecalciferol zu 1,25(OH) $_2$ -Cholecalciferol (Portale et al. 1989), das die intestinale Kalziumresorption verstärkt, und potenziert damit die eigene Wirkung auf den Kalziumstoffwechsel zusätzlich indirekt. Diese indirekte Wirkung findet innerhalb von ein bis zwei Tagen statt (Zahrani u. Levine 1997). Gleichzeitig unterliegt die PTH-Genexpression einem negativen Feedbackmechanismus durch 1,25(OH) $_2$ -Cholecalciferol, welches zu einem Absinken der PTH-mRNA-Bildung in Nebenschilddrüsenzellen und damit der PTH-Synthese führt, während erhöhtes Phosphat und ein niedriges Kalzium zu einer Erhöhung der mRNA-Bildung führen (Naveh-Many et al. 1989).

Die folgende Abb. 1 stellt die beschriebenen Effekte von PTH auf das Skelettsystem, die Nieren und die den Verdauungstrakt überblicksartig dar.

Abb. 1: Regulation des Kalziumstoffwechsels – Abbildung modifiziert nach Kraft (2015)



2.2 Hyperparathyreoidismus

Insgesamt werden drei ätiologisch unterschiedliche Formen des HPT unterschieden: die primäre, sekundäre und tertiäre Form. Alle drei Formen zeichnen sich durch erhöhte PTH-Konzentrationen im Serum aus und werden im Folgenden erläutert.

2.2.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

Mit dem Diabetes mellitus und der Hypothyreose gehört der pHPT zu den häufigen endokrinen Erkrankungen (Zahrani u. Levine 1997). Ihm liegt eine pathologisch erhöhte Nebenschilddrüsenaktivität zugrunde, die mit einer Erhöhung der PTH-Ausschüttung und in der Konsequenz häufig mit einer erhöhten Serumkalziumkonzentration einhergeht (Zahrani u. Levine 1997). In den meisten Fällen tritt der pHPT sporadisch als nicht-familiäre Erkrankung auf, kann sich aber auch im Zuge einer MEN1 oder MEN2a entwickeln (Twigt et al. 2013b). Bei etwa 10% der Patienten mit pHPT liegt eine hereditäre Erkrankung vor (Hannan et al. 2008). Die Prävalenz des pHPT liegt bei circa 1% in der Allgemeinbevölkerung und bei 3 bis 4% unter postmenopausalen Frauen (Meehan et al. 2015).

Prinzipiell kann die Erkrankung in jedem Alter auftreten. Ein Vorkommen vor dem 45. Lebensjahr ist allerdings selten und das mittlere Alter bei Diagnose liegt zwischen dem 52. und 56. Lebensjahr. Es ist zu beobachten, dass die Erkrankung bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern vorkommt (Wermers et al. 2006).

Meist liegt dem pHPT ein einzelnes benignes Adenom einer Nebenschilddrüse zugrunde. Auch mehrdrüsige Erkrankungen bis hin zur Hyperplasie aller in der Regel vierfach vorkommenden Nebenschilddrüsen sind möglich. In einem von Ruda et al. (2005) durchgeführten systematischen Review von 215 Studien mit insgesamt 20.225 Fällen von pHPT wurde unter ihnen der Anteil von singulären Adenomen mit etwa 89%, von Doppeladenomen mit etwa 4% und von Drüsenhyperplasien (drei oder mehr betroffene Drüsen) mit etwa 6% angegeben. Der Anteil von Nebenschilddrüsenkarzinomen beträgt laut dem genannten Review etwa 1%.

Die klinische Präsentation des pHPT kann sehr vielfältig ausfallen. Die umgangssprachlich dem pHPT zugeschriebene Trias „Stein-, Bein- und Magenpein“ bezieht sich auf die Organmanifestationen an Knochen, Nieren und im Bereich des Gastrointestinaltraktes. Hierbei kommen renale Manifestationen in Form von Nierensteinleiden und Nephrokal-

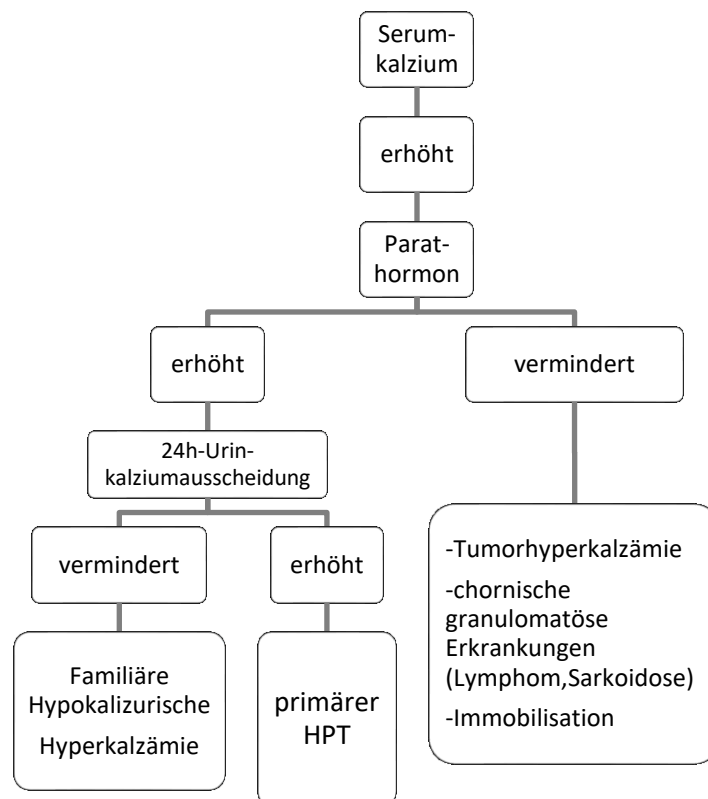
zinoase, Veränderungen am Knochenskelett beispielsweise in Form von Knochenschmerzen, subperiostalen Resorptionen, einer Osteitis fibrosa cystica oder Osteoporose und gastrointestinale Manifestationen wie z.B. Ulzera und Pankreatitiden vor (DeLorme u. Hoffner 2003). Auch neuromuskuläre und psychiatrische Symptome sowie die Entwicklung einer lebensbedrohlichen hyperkalzämischen Krise sind möglich (Zahrani u. Levine 1997). Meist fallen Patienten heutzutage durch eine asymptomatische Hyperkalzämie auf oder zeigen eine nur unspezifische Beschwerdesymptomatik (Silverberg u. Bilezikian 1996). Insbesondere unspezifische psychopathologische Symptome und kognitive Einschränkungen werden bei den Patienten häufig beobachtet und sind vermutlich häufiger als Nieren- oder Knochenbeteiligungen (Dotzenrath et al. 2006).

Differentialdiagnostisch stellen neben dem pHPT maligne Erkrankungen eine häufige Ursache für das Vorkommen einer Hyperkalzämie dar. Sie kann durch eine unmittelbare Knochendestruktion oder indirekt durch Ausschüttung auf den Kalziumstoffwechsel wirkender Faktoren, wie beispielsweise von PTH-ähnlichen Proteinen bedingt sein (Bushinsky u. Monk 1998). Weitere Ursachen für eine Hyperkalzämie können eine Einnahme von Thiazid-Diuretika, Immobilisation, granulomatöse Erkrankungen wie Sarkoidose und Tuberkulose und Erkrankungen, die auf eine Mutation des CaSR zurückgehen, wie etwa die familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie sein (Bushinsky u. Monk 1998).

Patienten mit pHPT zeigen laborchemisch typischerweise eine niedrig normale Serumphosphatkonzentration, eine hoch normale oder erhöhte Kalziumausscheidung im Urin und weisen einen vermehrten Knochenumsatz auf (Silverberg u. Bilezikian 1996).

In Abb. 2 werden bezugnehmend auf Kasperk und Bartl (2014) ein möglicher Weg zur laborchemischen Abklärung einer erhöhten Serumkalziumkonzentration sowie dessen wichtige Differentialdiagnosen aufgezeigt. So wird empfohlen, beim Vorliegen einer über den Referenzbereich erhöhten Serumkalziumkonzentration zunächst die PTH-Konzentration zu bestimmen. Ist diese ebenfalls erhöht, sollte zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung die Kalziumtagesausscheidung im Urin des Patienten gemessen werden. Liegt diese im erhöhten oder hoch normalen Bereich, liegt wahrscheinlich ein pHPT vor. Gemäß den Autoren ist zu beachten, dass die in der Abbildung verwendeten Begriffe „erhöht“ oder „vermindert“ auch „hoch normal“ oder „niedrig normal“ bedeuten können.

Abb. 2: Laborchemische Abklärung einer Erhöhung der Serumkalziumkonzentration – Abbildung modifiziert nach Kasperk u. Bartl (2014)



2.2.1.1 Klinisches Management von Patienten mit pHPT

Die Diagnose des pHPT wird heutzutage meistens nach einer routinemäßigen Kontrolle der Blutkalziumkonzentration gestellt. Daher ist eine steigende Zahl der identifizierten Erkrankten entweder asymptomatisch oder weist nur unspezifische Symptome auf. Dennoch handelt es sich um eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung (Zahrani u. Levine 1997), bei der im therapeutischen Umgang operative und konservative Verfahren sorgfältig gegeneinander abgewogen werden müssen. Noch immer stellt die operative Therapie die einzige kurative Therapie des pHPT dar, durch die metabolische Komplikationen vermieden werden sowie die klinischen Symptome und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden können (Twigt et al. 2013b). Sie gilt als bevorzugte Methode im Umgang mit symptomatischen Patienten (Sklavenitis-Pistofidis et al. 2015).

Richtlinien zum Umgang mit asymptomatischen Patienten mit pHPT, zu deren Monitoring und zur Abwägung der Indikationen einer chirurgischen Therapie wurden 1990 vom “International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism” erstmalig erarbeitet. Zuletzt wurden sie 2013 auf dem vierten Workshop dieser Art erneut überarbeitet und 2014 veröffentlicht (Bilezikian et al. 2014). Hiernach ist ein konservatives Management eines pHPT nur erlaubt wenn die folgenden Kriterien nicht erfüllt sind:

- Eine Serumkalziumkonzentration >1 mg/dL bzw. $0,25$ mmol/L über dem Normbereich
- Skelettale Veränderungen im Sinne eines T-Scores $<-2,5$ im Bereich der lumbalen Wirbelsäule, der Hüfte, des Schenkelhalses oder des distalen Drittels des Radius oder der Nachweis einer Wirbelfraktur
- Renale Veränderungen im Sinne einer Kreatinin-Clearance $<60\text{cm}^3/\text{min}$, einer 24h-Urinalkalziumausscheidung über $400\text{mg}/\text{Tag}$ bzw. über 10 mmol/Tag und ein mittels biochemischer Urinuntersuchung nachgewiesenes erhöhtes Nierensteinrisiko oder der bildgebende Nachweis von Nierensteinen
- ein Alter <50 Jahren

Damit sind neben der klinischen Untersuchung und Anamnese regelmäßige Kontrollen von Laborwerten und Knochendichte notwendig, um die Indikation einer chirurgischen Therapie des pHPT abzuwägen. Als Kritik an den genannten Kriterien wurde mehrfach geäußert, dass sie psychische und neurokognitive Einschränkungen nicht berücksichtigt obgleich diese bei als „asymptomatisch“ eingestuften Patienten häufig vorkommen und diese von einer operativen Therapie profitieren können (Dotzenrath et al. 2006).

Fällt die Entscheidung auf eine operative Therapie des pHPT, stehen dem Operateur neben der klassischen bilateralen Halsexploration (HE) auch die unilaterale HE sowie die minimalinvasive Nebenschilddrüsenentfernung zur Verfügung. Meist werden dabei nicht betroffene Nebenschilddrüsen in situ belassen, auch die Autotransplantation von Nebenschilddrüsenengewebe z.B. in den Unterarm ist möglich. Insbesondere für ein minimalinvasives Vorgehen ist hierbei eine präoperative Lokalisationsdiagnostik unabdingbar (Eslamy u. Ziessman 2008). Die präoperative Sonographie gehört zu den Standardverfahren in der Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsendiagnostik. Zur Darstellung von Nebenschilddrüsen und Schilddrüsen kommen in der Regel hochauflösende Schallköpfe mit Frequenzen zwischen $7,5$ und 10 MHz zum Einsatz (Hopkins u. Reading 1995).

Während normale Nebenschilddrüsen sich sonographisch nur schwer vom Schilddrüsengewebe abgrenzen lassen, zeichnen sich Nebenschilddrüsenadenome gegenüber der Schilddrüse gemäß Hopkins u. Reading (1995) als meist ovale, solide Struktur niedriger Echogenität ab. Größere Nebenschilddrüsen können auch zystische Komponenten enthalten. Eutop gelegene Nebenschilddrüsen finden sich in der Regel posterior nahe dem oberen bis mittleren Drittel der Schilddrüse, während die unteren Nebenschilddrüsen im Bereich des Unterpols der Schilddrüse liegen. Die Lage der unteren Nebenschilddrüse variiert entwicklungsbedingt stärker als diejenige der oberen Nebenschilddrüse (Hopkins u. Reading 1995; Sofferman u. Ahuja 2012). Die Sensitivität der Ultraschall Diagnostik zur Detektion von Nebenschilddrüsenadenomen liegt bei optimalen Rahmenbedingungen zwischen 73 und 83% (Karakas et al. 2014; Ozkaya et al. 2015; Ruda et al. 2005).

Darüber hinaus sind die Szintigraphie, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) mögliche Verfahren zur bildgebenden Diagnostik beim pHPT (Delorme u. Hoffner 2003). Die Zwei-Phasen-^{99m}Techinetium-Sestamibi-Szintigraphie beruht auf der Anfertigung von Früh- und Spätaufnahmen von Hals und Thorax mittels einer Gammakamera. Dabei können verschiedene Arten von Kollimatoren wie beispielsweise Parallel-Loch-Kollimatoren zum Einsatz kommen (Greenspan et al. 2012). Ergänzend wird zunehmend die SPECT-Technik eingesetzt, die zusätzlich dreidimensionale Informationen bietet (Eslamy u. Ziessman 2008). Die Möglichkeit der Darstellung von Nebenschilddrüsenadenomen mittels ^{99m}Techinetium-Sestamibi-Szintigraphie fußt auf der Tatsache, dass der Tracer aus dem Nebenschilddrüsenadenomgewebe gegenüber dem umliegenden Gewebe verzögert ausgewaschen wird (Taillefer et al. 1992). Der radioaktiv markierte Tracer wird intravenös injiziert und reichert sich insbesondere in mitochondrienreichem Gewebe an (Arbab et al. 1996).

Die Sensitivität der MIBI-Nebenschilddrüsenszintigraphie zum Nachweis einzelner Nebenschilddrüsenadenome liegt mit Werten bis zu 85 bis 90% (Ozkaya et al. 2015; Ruda et al. 2005; Sklavenitis-Pistofidis et al. 2015; Taillefer et al. 1992) häufig über der der Sonographie, kann allerdings in unerfahrenen Zentren teilweise deutlich niedriger zwischen 50 und 60% liegen (Sklavenitis-Pistofidis et al. 2015). Der Vorteil der Szintigraphie gegenüber der Sonographie besteht insbesondere in der Möglichkeit der Detektion ektop gelegener Adenome (Delorme u. Hoffner 2003).

Den guten Ergebnissen der bildgebenden Verfahren bei eindrüsigsten Erkrankungen stehen deutlich schlechtere bei mehrdrüsigsten Erkrankungen gegenüber (Ruda et al. 2005).

In der primären operativen Therapie des pHPT werden in spezialisierten Zentren gute Heilungsraten von >95% erreicht. Minimalinvasive Verfahren und bilaterale HE scheinen gleichwertig hinsichtlich der hohen Heilungsraten, wobei es bei der minimalinvasiven Parathyreoidektomie seltener zum postoperativen transienten Hypoparathyreoidismus kommt (Karakas et al. 2014).

Eine Heilung nach chirurgischer Therapie wird in der Regel definiert als eine postoperative Normalisierung des Serumkalzium- und PTH-Konzentration für mindestens sechs Monate. Bleibt die Hyperkalzämie postoperativ bestehen oder tritt sie innerhalb der ersten sechs Monate nach der Operation erneut auf, wird von einer Persistenz der Erkrankung ausgegangen. Bei einem erneuten Auftreten erst nach mehr als sechs Monaten liegt definitionsgemäß ein Rezidiv der Erkrankung vor (Twigt et al. 2013b).

Gemäß Bartsch u. Rothmund (2009) sind wichtige Gründe für eine persistierende Erkrankung vor allem eine fehlende Identifikation des betroffenen Nebenschilddrüsenadenoms in der Erstoperation oder eine unzureichende Entfernung aller betroffenen Nebenschilddrüsen bei multiglandulärer Erkrankung. Demgegenüber sind gemäß der Autoren mögliche Gründe für ein Rezidiv des pHPT ein erneutes Wachstum von hyperplastischem Nebenschilddrüsenengewebe in situ oder im Bereich von autotransplantiertem Nebenschilddrüsenengewebe. Darüber hinaus werden Rezidive oder Metastasen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms oder eine Parathyreomatose als seltenere Ursachen für einen rezidivierenden pHPT genannt.

Zu Möglichkeiten der konservativen Therapie eines pHPT gehören eine Osteoporoseprophylaxe mittels Bisphosphonaten, eine ausreichende Vitamin D-Versorgung sowie eine Therapie mit Kalzिमimetika wie etwa Cinacalcet (Bilezikian et al. 2014).

2.2.1.1.1 Knochendichtemessung

Im Zuge eines pHPT kann es zu einer Verminderung der Knochendichte und zu einem erhöhten Frakturrisiko kommen (Bilezikian et al. 2014). Zur Messung der Knochendichte stehen heutzutage mehrere Verfahren zur Verfügung, von denen hier auf die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) und die Doppel-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry = DXA) eingegangen wird. Beide Verfahren

basieren auf dem Prinzip der Messung der Absorption energiereicher Strahlung im Knochengewebe, die Rückschlüsse auf den Kalziumgehalt des Knochens erlaubt (Kann 2001). Dabei ist die pQCT eine spezielle Form der CT, welche die Möglichkeit einer volumetrischen Messung bietet (Kann 2001). Das auf Röntgenstrahlung basierende Schnittbildgebungsverfahren ermöglicht es, die physikalische Dichte des gemessenen Gewebes in Masse/Volumen (kg/m^3) anzugeben. Es erlaubt zudem eine getrennte Betrachtung der trabekulären und kortikalen Knochendichte (Brunader u. Shelton 2002).

Zusätzlich zur pQCT zählt die DXA-Methode zu den am häufigsten verwendeten Knochendichtemessungsverfahren. Bei dem Verfahren werden zwei Röntgenstrahler unterschiedlicher Energie eingesetzt und aus den beiden ermittelten Schwächungsgradienten eine flächenprojizierte Dichte (kg/m^2) errechnet. Es handelt sich damit um ein planares Verfahren, bei dem die dreidimensionale Knochenstruktur zweidimensional abgebildet wird (Kann 2001).

Die Ergebnisse von Knochendichtemessungen werden zwecks besserer Beurteilbarkeit des Messergebnisses als Standardabweichung vom statistischen Mittelwert des Normalkollektivs angegeben. Dabei bezieht sich der T-Score auf die Abweichung des Messergebnisses vom Mittelwert erwachsener gesunder junger Frauen (Binkley et al. 2014). Im Gegensatz zum T-Score erlaubt der Z-Score den Vergleich mit einer alters- und geschlechtsgleichen gesunden Gruppe (Brunader u. Shelton 2002). Bei einer reinen Beurteilung der Knochendichte mittels T-Score werden wegen der im Alter physiologisch abnehmenden Knochendichte ältere Menschen zunehmend als „krank“ definiert. Auch im Falle des Z-Scores wird der gemessene Wert in Standardabweichungen vom statistischen Mittelwert eines gesunden Kollektivs ausgedrückt (Brunader u. Shelton 2002).

2.2.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Anders als beim pHPT kommt die PTH-Erhöhung beim sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) nicht durch eine Autonomie der Nebenschilddrüsen zustande, sondern in Folge einer Störung des Elektrolythaushaltes (Delorme u. Hoffner 2003).

Die wichtigsten Formen sind der sHPT renalen und intestinalen Typs. Beim renalen Typ kommt es gemäß Delorme u. Hoffner (2003) in Folge einer Niereninsuffizienz zu einer mangelnden Hydroxylierung von 25(OH)-Cholecalciferol zu 1,25(OH)₂-Cholecalciferol durch die in der Niere lokalisierte 1- α -Hydroxylase. Durch den Mangel an aktivem Vita-

min D kommt es zu einer verminderten renalen und intestinalen Kalziumresorption. Gemeinsam mit den erniedrigten Kalziumwerten fördern erhöhte Phosphatretentionswerte die Bildung und Ausschüttung von PTH. Dem gegenüber liegen beim intestinalen Typ bedingt durch eine Resorptionsstörung sowohl Kalzium als auch Phosphat erniedrigt vor (Delorme u. Hoffner 2003). Erniedrigte Kalziumwerte können wiederum langfristig zu einer erhöhten Nebenschilddrüsenmasse führen (Zahrani u. Levine 1997).

2.2.3 Tertiärer Hyperparathyreoidismus

In Folge eines lange bestehenden sHPT kann es zur Ausbildung eines tertiäre Hyperparathyreoidismus (tHPT) kommen (Delorme u. Hoffner 2003), bei dem die Epithelkörperchen nur noch bedingt durch externe Stimuli und Regelkreise kontrolliert werden können. So bleiben beim tHPT erhöhte PTH-Werte auch nach erfolgreicher Nierentransplantation und Normalisierung von Vitamin D, Kalzium- und Phosphatwerten bestehen (Lou et al. 2016). In solchen Fällen produziert das betroffene Nebenschilddrüsengewebe trotz behobener Ursache des sHPT weiterhin autonom Parathormon im Überfluss, welches wiederum zu einer Hyperkalzämie führen kann. Die einzige kurative Therapie besteht in einer operativen Parathyreoidektomie.

2.2.4 Nebenschilddrüsenkarzinom

Beim Nebenschilddrüsenkarzinom handelt es sich um eine seltene maligne Erkrankung, deren Anteil an allen Karzinomen gemäß einer Auswertung der National Cancer Data Base von 1985 bis 1990 bei etwa 0,005% liegt (Hundahl et al. 1999).

Bei den meisten Nebenschilddrüsenkarzinomen handelt es sich um funktionelle Tumore (Givi u. Shah 2010). Damit stellen Nebenschilddrüsenkarzinome eine seltene Ursache für einen pHPT dar. Der Anteil der durch Nebenschilddrüsenkarzinome bedingten pHPT-Erkrankungen wird mit etwa 1% angenommen (Shane 2001; Wei u. Harari 2012), aber auch größere Anteile von 4% bis 5,2% werden in der Forschung diskutiert (Favia et al. 1998; Schantz u. Castleman 1973). Die klinische Präsentation funktioneller Tumoren ist häufig geprägt durch die erhöhte PTH-Ausschüttung und die daraus resultierenden Symptome der Hyperkalzämie (Busaidy et al. 2004; Koea u. Shaw 1999; Shane 2001). Typische Symptome sind Müdigkeit, Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Polydypsie, Polyurie, Knochenschmerzen, Frakturen und Nierenkoliken, wobei Niere und Knochen im Vergleich zu benignen Adenomen häufiger und schwerer betrof-

fen sind (Shane 2001). Nicht-funktionelle Tumoren sind ausgesprochen selten und machen einen Anteil <10% aller Nebenschilddrüsenkarzinomen aus (Wilkins u. Lewis 2009).

Im Gegensatz zu Nebenschilddrüsenadenomen, von denen gehäuft Frauen betroffen sind, ist die Geschlechterverteilung im Falle der Nebenschilddrüsenkarzinome nahezu gleich (Hundahl et al. 1999; Koea u. Shaw 1999).

2.3 Lithiumtherapie

Lithium wird heutzutage insbesondere in der Therapie der manisch-depressiven Erkrankung, der Manie und der therapierefraktären Depression eingesetzt. Neben der mehrfach gezeigten Wirksamkeit ist mittlerweile allerdings auch eine Vielzahl potenzieller Nebenwirkungen bekannt. Diese sowie die Anwendungsgebiete der Lithiumtherapie werden im folgenden Abschnitt dargestellt. Insbesondere wird dabei auf das Krankheitsbild des Lithium-induzierten pHPT eingegangen.

2.3.1 Anwendungsgebiete der Lithiumtherapie

Lithium erhielt in der Mitte des 20. Jahrhunderts Einzug in die moderne Therapie psychiatrischer Erkrankungen, nachdem John Cade in einer Veröffentlichung die positive Wirkung von Lithium in der Therapie der Manie beschrieb (Cade 1949). Es folgten in den 50er Jahren weitere Veröffentlichungen, die die Wirksamkeit von Lithium in der Therapie der Manie unterstützen, so beispielsweise von Noack und Tautner (1951), Glesinger (1954) und Schou et al. (1954). Dabei kamen Schou et al. (1954), die eine doppelverblindete Studie zur Effektivität der Therapie mit Lithiumsalzen an 38 Patienten durchführten, zu dem Schluss, dass es sich am wahrscheinlichsten um eine symptomatische Therapie handelt, da es nach deren Beendigung zu einem Wiederauftreten der manischen Symptome kommen kann.

Später stellten sowohl Hartigan (1963) als auch Baastrup (1964) unabhängig voneinander neben der bereits bekannten anti-manischen Wirkung auch eine phasenprohylaktische Wirkung der Lithiumlangzeittherapie hinsichtlich manischer und depressiver Episoden bei manisch-depressiver Erkrankung sowie bei rekurrierender Depression fest. Seitdem konnte in einer Vielzahl von Placebo-kontrollierten Studien ein positiver Effekt von Lithium in der Phasenprophylaxe der manisch-depressiven Erkrankungen gezeigt werden (Calabrese et al. 2003; Prien 1973; Weisler et al. 2011). Auch heutzutage gilt Lithium

als das am besten etablierte Medikament in der Langzeittherapie der bipolaren Erkrankung. Daneben kommen zur Phasenprohylaxe insbesondere Antikonvulsiva wie zum Beispiel Valporat oder Lamotrigin zum Einsatz (Geddes u. Miklowitz 2013).

Neben den genannten Einsatzbereichen von Lithium in der Therapie der Manie und der manisch-depressiven Erkrankung konnte ein augmentativer Effekt von Lithium in der Therapie von schweren oder Therapie-refraktären depressiven Erkrankungen gezeigt werden (Ebert et al. 1995; Heit u. Nemeroff 1998). Insbesondere konnte belegt werden, dass eine Lithiumtherapie das Vorkommen von Suiziden und selbstschädigendem Verhalten vermindert (Cipriani et al. 2005). Als Mittel der zweiten Wahl kommt es darüber hinaus zur Phasenprophylaxe bei Cluster-Kopfschmerz zum Einsatz (Martelletti 2015).

Lithium stellt zusammenfassend ein gängiges Therapeutikum in der Therapie der Manie, der bipolaren Störung und der therapierefraktären Depression dar. Zur Therapie der Manie und zur Phasenprohylaxe bei bipolarer Störung gilt es in einer Vielzahl nationaler Leitlinien als Medikament der ersten Wahl. So wird es beispielsweise in der aktuellen britischen Leitlinie des *National Institute for Health and Care Excellence* (National Institute for Health Care Excellence 2014) sowie in der „S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Bipolaren Störung“ der *Deutschen Gesellschaften für Bipolare Störung und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde* (DGBS e.V. u. DGPPN e.V 2012) als Erstlinientherapeutikum empfohlen. Dennoch zeichnet sich insgesamt ein Rückgang der Anwendung von Lithium zugunsten anderer Therapeutika ab. So führten Wolfspurger et al.(2007) eine Untersuchung der Verschreibungspraxis in der Therapie der akuten Manie an 63 Krankenhäusern aus Deutschland, der Schweiz und Österreich durch und kamen zu dem Schluss, dass die Anwendung von Lithium in der Therapie der euphorischen Manie im Zeitraum von 2000 bis 2004 im Vergleich zum Zeitraum von 1994 bis 2000 um etwa ein Fünftel zurück gegangen ist. Zeitgleich ist die Verschreibung von Antikonvulsiva und atypischen Antipsychotika deutlich gestiegen. Auch eine kanadische Studie über die Therapie der bipolaren Störung bei über 65-jährigen zeigte einen Trend zur häufigeren Anwendung von Valporat im Vergleich zu Lithium zwischen 1993 und 2001 (Shulman et al. 2003). Dem gegenüber zeigte eine Erhebung über die Verschreibungspraxis im Vereinigten Königreich eine annähernd konstante Anwendung von Lithium in der Therapie der bipolaren Erkrankung zwischen 1995 und 2009, bei allerdings zeitgleich deutlicher Zunahme der Anwendung von Antipsychotika der zweiten Generation sowie Valporat (Hayes et al. 2011).

2.3.2 Nebenwirkungen der Lithiumtherapie

Bei der Einnahme Lithium-haltiger Medikamente liegen therapeutische und toxische Dosis nah beieinander (Schou et al. 1954). So ist es notwendig, die Lithiumkonzentration im Serum des Patienten regelmäßig zu kontrollieren, um Toxizität vorzubeugen und gleichzeitig einen ausreichenden Wirkspiegel zu gewährleisten (Young u. Hammond 2007).

Im Allgemeinen wird gemäß Ferrier et al. (1995) in der Erhaltungstherapie eine Serumlithiumkonzentration im Bereich von 0,5-0,8 mmol/l angestrebt, während es schon ab einer Serumkalziumkonzentration von circa 1,2 mmol/l zu Symptomen einer Intoxikation kommen kann. Ursache für eine Lithiumintoxikation kann neben der vermehrten Einnahme von Lithium auch eine erhöhte Lithiumretention sein. Diese kann gemäß den Autoren beispielsweise durch einen vermehrten Natriumverlust (Erbrechen, Durchfall, starkes Schwitzen, Dehydratation, salzarme Diät) oder eine Interaktion mit anderen Medikamenten bedingt sein. Auch systemische Erkrankungen insbesondere des Herzens, der Niere und des Gastrointestinaltrakts begünstigen eine Lithiumintoxikation (Ferrier et al. 1995).

Die Nebenwirkungen der Lithiumtherapie können vielfältig ausfallen und äußern sich teilweise nur temporär und zu Beginn der Therapie. In den ersten Tagen nach Therapiebeginn zeigen sich teilweise Müdigkeit, Muskelschwäche, ein vermehrtes Durstgefühl, Geschmacksveränderungen und abdominelle Beschwerden (Ferrier et al. 1995).

Weiterhin kommen neuromuskuläre Nebenwirkungen wie ein handbetonter Tremor, Muskelfaszikulationen und Hyperreagibilität vor (Cade 1949; Hartigan 1963; Schou et al. 1954).

Symptome einer Lithiumintoxikation äußern sich insbesondere bei einer erhöhten Serumkonzentration. Frühe Symptome sind Mattigkeit und Unwohlsein, anschließend können Erbrechen, Durchfall, Tremor und Symptome eines Parkinsonismus folgen. Auch Zeichen einer Kleinhirnbeeinträchtigung wie Ataxie oder Dysarthrie sind möglich (Ferrier et al. 1995). Schou et al. (1954) beschrieben weiterhin Schwindel, vegetative Symptome wie ein vermehrtes Schwitzen oder eine veränderte Körpertemperatur sowie EKG- und EEG-Veränderungen unter Lithiumtherapie. Im Zuge einer Lithiumintoxikation kann es schließlich zu Störungen des Bewusstseins, der neuromuskulärer Funktionen, Krampfanfällen, Koma und Tod kommen (Ferrier et al. 1995).

Neben der akuten Toxizität sind diverse mittel- bis langfristige Nebenwirkungen der Lithiumeinnahme zu beachten. So kann es unter der Lithiumtherapie zu einer Gewichtszunahme kommen (Vestergaard et al. 1988). Diese betrifft etwa ein Drittel der Patienten, die Lithium einnehmen und kann eine wichtige Ursache für Incompliance sein. Frauen sind von der Gewichtszunahme häufiger betroffen (Ferrier et al. 1995). Darüber hinaus sind diverse Einflüsse der Lithiumtherapie auf die Nierenfunktion bekannt. So kann die Einnahme von Lithium sowohl akut als auch chronisch nephrotoxisch wirken und weiterhin Ursache für einen nephrogenen Diabetes insipidus sein (Shine et al. 2015). Diese häufigste renale Komplikation der Lithiumtherapie ist initial noch reversibel, kann jedoch im Verlauf irreversibel werden (Young u. Hammond 2007), sie äußert sich durch eine Polyurie und Polydypsie der Patienten (Ferrier et al. 1995).

Hinsichtlich endokriner Nebenwirkungen der Lithiumtherapie sind insbesondere die Effekte von Lithium auf die Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenfunktion zu nennen. So zeigen sich bei etwa 25% der Patienten unter Lithiumtherapie Veränderungen der Schilddrüsen- oder Nebenschilddrüsenfunktion (McKnight et al. 2012). Die Einnahme von Lithium geht mit einem signifikant erhöhten Risiko der Entwicklung einer Hypothyreose einher (Shine et al. 2015). Die Entwicklung einer Hypothyreose zeigt sich gehäuft bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Patienten mit berichteten Quoten von 9:1 (Ferrier et al. 1995). Lithium kann weiterhin zu einer Gewichtszunahme der Schilddrüse und zum Entstehen einer Struma führen (Berens et al. 1970). Auf die Effekte von Lithium auf die Nebenschilddrüse und das Krankheitsbild des Lithium-induzierten pHPT soll im folgenden Abschnitt gesondert eingegangen werden.

2.3.3 Lithium-induzierter pHPT

In einer Veröffentlichung von Garfinkel et al. (1973) wurde erstmalig eine Assoziation zwischen der Therapie mit Lithiumcarbonat und einem HPT beschrieben. Seither wurde in einer Vielzahl von Fällen von Veränderungen der PTH- und oder Kalziumkonzentration bei Patienten unter Lithiumtherapie berichtet. So wurden seit dem ersten Fallbericht bislang mehr als 300 Fälle von Lithium-assoziiertem HPT in Kohortenstudien oder Fallpräsentationen auf *PubMed* beschrieben (Meehan et al. 2015).

Dennoch findet sich unter Patienten die sich einer operativen Therapie eines pHPT unterziehen, nur in circa 1,3 bis 2,2 % Hinweise auf eine zurückliegende oder gegenwärtige Lithiumtherapie (Abdullah et al. 1999; Carchman et al. 2008; Hundley et al. 2005). Gleichzeitig schwanken gemäß eines von Meehan et al. (2015) veröffentlichten Reviews

die Angaben der Prävalenz des Lithium-induzierten HPT in der englischsprachigen Literatur erheblich von „selten“ bis zu 50%.

Der genaue Pathomechanismus des Lithium-induzierten pHPT ist noch immer nicht vollends verstanden. Vermutet werden sowohl eine Lithium-bedingte Inaktivierung des CaSR als auch eine Interaktion mit intrazellulären Second-Messenger-Systemen, welche zu einer erhöhten Kalziumkonzentration im Blut führen (McKnight et al. 2012). An Nebenschilddrüsenzellen von Rindern konnte gezeigt werden, dass es unter dem Einfluss von Lithium zu Veränderungen der Kalzium-regulierten Ausschüttung von PTH kommt und höhere Kalziumkonzentrationen zur Inhibition der PTH-Ausschüttung benötigt werden (Brown 1981). Zudem zeigten sich gemäß einiger Veröffentlichung bei Patienten mit Lithium-assoziiertem pHPT erniedrigte oder niedrig normale Kalziumausscheidung im Urin (Komatsu et al. 1995; Mak et al. 1998), was ebenfalls für eine Inhibition des CaSR durch Lithium sprechen könnte (Szalat et al. 2009). Auch in vivo konnte eine Verschiebung des „Set-points“, definiert als die Konzentration ionisierten Kalziums, bei welcher der intakte PTH-Spiegel im Serum halbmaximal inhibiert wird, hin zu höheren Werten gezeigt werden (Haden et al. 1997).

Die biochemischen Veränderungen, die sich beim Lithium-assoziierten HPT zeigen, ähneln denen des sporadischen pHPT, stimmen jedoch nicht vollständig überein. So ist die Serumkalziumkonzentration beim Lithium-assoziierten HPT gemäß Livingstone u. Rappes (2006) in der Regel nur geringfügig erhöht bei einem gleichzeitig inadäquat hohen PTH-Wert, welcher allerdings auch noch in der Spanne der Referenzwerte liegen kann. Gemäß der Autoren zeigt sich darüber hinaus die Kalziumausscheidung im Urin im Gegensatz zum sporadischen pHPT eher erniedrigt und die Serumphosphatkonzentration liegt meist im Normalbereich. Weiterhin gehen Mak et al. (1998) in ihrer Veröffentlichung, anders als typischerweise beim sporadischen pHPT der Fall, von einer verminderten Knochenresorption unter Lithiumtherapie aus.

Wie auch der sporadischen pHPT tritt der Lithium-assoziierte HPT deutlich häufiger bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Patienten auf (Lehmann u. Lee 2013), während allerdings bipolare Erkrankung im Allgemeinen bei Männern und Frauen etwa gleich häufig vorkommen (Weissman et al. 1996). Die mittleren Altersangaben bei Auftreten des Lithium-induzierten pHPT reichen in der Literatur von circa 54 (Carchman et al. 2008) über 58 (Awad et al. 2003) bis circa 65 Jahren (Abdullah et al. 1999; Skandarajah

et al. 2011) und liegen damit im Bereich oder etwas über denjenigen bei sporadischem pHPT

Hinsichtlich des Krankheitsbildes des Lithium-assoziierten HPT ist noch immer eine Reihe von Fragen nicht eindeutig geklärt. Die naheliegende Vermutung, dass ein systemische Lithiumtherapie auch auf alle vorhandenen Nebenschilddrüsen wirken müsste, wurde durch eine Reihe von Veröffentlichung unterstützt, die von einer Häufung von Mehrdrüsenhyperplasien bzw. multiglandulären Erkrankungen unter Lithiumtherapie im Vergleich zum sporadischen pHPT berichteten (Abdullah et al. 1999; Hundley et al. 2005; Järhult et al. 2010; Marti et al. 2012; Skandarajah et al. 2011; Szalat et al. 2009). In der bis dato größten Studie von Järhult et al. (2010) zu den Langzeitergebnissen der chirurgischen Therapie eines Lithium-assoziierten HPT zeigte sich zudem unter 71 Patienten eine Heilungsrate von nur 58% während es bei 42% der Patienten zu einem Rezidiv oder einer Persistenz kam. Aus genannten Ergebnissen wurde vielfach der Schluss gezogen, dass eine bilaterale HE mit der Möglichkeit der Exploration und Exzision mehrerer betroffener Nebenschilddrüsen die adäquate therapeutische Vorgehensweise bei Patienten mit Lithium-assoziiertem pHPT sei (Hundley et al. 2005; Järhult et al. 2010). Auch nahmen Järhult et. al (2010) an, dass auch makroskopisch normale Drüsen bei Patienten unter Lithiumtherapie zu einem späteren Zeitpunkt noch überaktiv werden und so zu einem persistierenden oder rezidivierenden HPT führen können. Die primäre Durchführung einer subtotalen Parathyreoidektomie mit der Entfernung von drei bis dreieinhalb Nebenschilddrüsen müsse aber gegen das Risiko eines permanenten Hypoparathyreoidismus sorgfältig abgewogen werden.

Dem gegenüber stellten andere Veröffentlichungen keine Häufung von Hyperplasien bei Patienten mit HPT unter Lithiumtherapie fest. Stattdessen zeigte sich ebenso wie beim sporadischen pHPT das Adenom als die häufigste klinische Manifestation des Lithium-induzierten HPT (Awad et al. 2003; Carchman et al. 2008). Awad et al. (2003) nahm zudem ein Review von 49 veröffentlichten Fällen von Lithium-induziertem pHPT vor, wonach bei 33 der 49 Erkrankten Nebenschilddrüsenadenome und bei 16 von 49 eine Hyperplasie vorlagen.

2.4 Multiple Endokrine Neoplasie

Unter dem Überbegriff der MEN werden verschiedene autosomal-dominante vererbliche Neoplasiesyndrome zusammengefasst. Sie zeichnen sich sämtlich durch die Entste-

hung hormonproduzierender Neoplasie aus und variieren hinsichtlich ihrer Manifestationsorte und Ausprägungen (s. 2.4.1 *Klinische Manifestationen der MEN-Erkrankung*). Insbesondere die MEN Typ1 und Typ 2 sind für die Arbeit relevant, da es im Zusammenhang mit diesen Erkrankungen zu einer Ausprägung eines pHPT kommen kann. Dies ist bei der Mehrzahl der Patienten mit MEN1 der Fall (Thakker 1998). Diese Form des pHPT zeichnet sich jedoch durch eine Vielzahl klinischer Besonderheiten und einige maßgeblichen Unterschiede im Vergleich zum sporadischen pHPT aus. Diese werden im Abschnitt 2.4.2 *MEN und pHPT* gesondert dargelegt.

2.4.1 Klinische Manifestationen der MEN-Erkrankung

Das MEN1-Syndrom, auch Wermer-Syndrom genannt, zeichnet sich durch den in mehr als 95% vorkommenden pHPT aus (Phay et al. 2000). Weiterhin manifestieren sich bei 35 bis 75% der Patienten neuroendokrine Tumoren des Pankreas oder Duodenums, sowie in circa 16 bis 65% Hypophysentumoren. Seltener entwickeln die Patienten Karzinome des Gastrointestinal- oder Bronchialsystems oder des Thymus (Phay et al. 2000). Hepatische Metastasen neuroendokriner Pankreastumoren stellen die häufigste Todesursache der MEN1-Erkrankung dar (Hoff et al. 2000). 1988 konnte das bei MEN1 mutierte Gen von Larsen et al. auf Chromosom 11q13 kartiert werden (Larsson et al. 1988). Die weitere Forschung ergab, dass es sich dabei um ein Gen mit zehn Exons handelt, welches für das aus 610 Aminosäuren bestehende Protein Menin kodiert (Chandrasekharappa et al. 1997). Zwar kann eine Mutation im genannten Tumorsuppressorgen Menin bei der Mehrzahl der an MEN1-Erkrankten nachgewiesen werden, in bis zu 20% fällt die Mutationsanalyse jedoch trotz Erkrankung negativ aus, sodass ein negativer Mutationsnachweis eine Erkrankung nicht ausschließt (Phay et al. 2000). Bisher sind über 1000 MEN1-Mutationen bekannt (Rinke et al. 2012).

Im Gegensatz zur MEN1-Erkrankung ist den MEN2-Syndromen gemein, dass sich bei Betroffenen mit einer hundertprozentigen Penetranz ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entwickelt (Phay et al. 2000). Im Fall der MEN2a kommt es gemäß Phay et al. (2000) daneben in circa 40% der Fälle zur Entwicklung von Phäochromozytomen sowie in 25 bis 35% zu einem pHPT. Selten kommt es zu einem kutanen Lichen amyloidosus als Manifestation der Erkrankung (Phay et al. 2000). Als Sonderform der MEN2-Erkrankungen ist das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom zu nennen, welches neben dem Schilddrüsenkarzinom keine weiteren Manifestationsorte zeigt (Hoff et al. 2000).

Anders als bei der MEN2a entwickelt sich im Falle der MEN2b keine Nebenschilddrüsenüberfunktion. Neben dem medullären Schilddrüsenkarzinom und dem Phäochromozytom stellen hier eine Ganglioneuromatose, Schleimhautneurinome sowie ein marfanoider Habitus Krankheitsmanifestationen dar (Phay et al. 2000). Das medulläre Schilddrüsenkarzinom zeichnet sich im Falle der MEN2b-Erkrankung in der Regel durch ein früheres Auftreten und einen aggressiveren Verlauf aus (Phay et al. 2000). Gemäß Hof et al. (2000) ist eine genetische Mutationsanalyse im Falle des MEN2 insbesondere wichtig, um über die Notwendigkeit der Durchführung einer prophylaktischen Thyreoidektomie noch vor dem Auftreten des medullären Schilddrüsenkarzinoms bzw. dessen Metastasen entscheiden zu können. Der Erkrankung liegen Mutationen in dem auf Chromosom 10q11.2 gelegenen RET-Protoonkogen zugrunde, die in >95% der MEN2-Familien nachgewiesen werden können (Hoff et al. 2000). Aufgrund der beschriebenen Krankheitsmanifestationen und Risiken empfehlen Rinke et al. (2012) regelmäßige Screeninguntersuchungen und die Betreuung von MEN-Patienten in dafür spezialisierten Zentren.

2.4.2 MEN und pHPT

Wie im vorangegangenen *Abschnitt 2.4.1* erwähnt gilt der pHPT sowohl als Krankheitsmanifestation der MEN1 und der MEN2a.

Der pHPT stellt in der Regel die Erstmanifestation der MEN1-Erkrankung dar und entsteht meist durch eine multiglanduläre Nebenschilddrüsenhyperplasie (Hoff et al. 2000). Während vor dem 15. Lebensjahr noch kaum Erkrankungen mit pHPT auftreten, sind bis nach dem 40. Lebensjahr nahezu 100% der MEN1-Genträger davon betroffen (Marx et al. 1986). Bereits ab dem 20. Lebensjahr lässt sich oft ein asymptomatischer pHPT diagnostizieren (Rinke et al. 2012).

Da der Erkrankung eine Mutation im Bereich eines Tumor-Suppressorgens zugrunde liegt, trägt laut Zwei-Hit-Model jede Nebenschilddrüsenzelle der MEN1-Genträger potentiell ein Risiko zur Entwicklung einer Zweitmutation sowie eines neoplastischen Wachstums. Dieses findet allerdings nicht in allen Nebenschilddrüsen simultan statt, woraus sich ergibt, dass die häufigste Manifestation des pHPT bei MEN1 die asymmetrische Nebenschilddrüsenhyperplasie darstellt (Lairmore et al. 2014).

Die Häufigkeit multiglandulärer Erkrankung bei Patienten mit MEN1 ist demnach signifikant höher als bei Patienten mit sporadischem pHPT. Weiterhin haben sie niedrigere

Kalzium- und PTH-Level, sind seltener weiblich und jünger als Patienten mit sporadischem pHPT (Twigt et al. 2013b). Aufgrund der häufig vorliegenden multiglandulären Erkrankungen müssen in der Chirurgie des pHPT bei MEN1 alle Nebenschilddrüsen identifiziert werden. Es muss hierbei auf möglicherweise ektop gelegene oder zusätzliche Nebenschilddrüsen geachtet werden (Waldmann et al. 2010). Im Wesentlichen haben sich hierbei zwei unterschiedliche operative Verfahren durchgesetzt: einerseits die totale Parathyreoidektomie mit anschließender Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in einen Skelettmuskel, beispielsweise am Unterarm, und andererseits die subtotale Parathyreoidektomie unter Entnahme von etwa dreieinhalb Nebenschilddrüsen und Belassung von Nebenschilddrüsengewebe in situ (Lairmore et al. 2014).

Selektivere Vorgehensweisen werden häufig dann angewendet, wenn bei noch nicht diagnostiziertem MEN-Syndrom fälschlicherweise von einem sporadischen pHPT ausgegangen wird (Fyrsten et al. 2015; Waldmann et al. 2010). Sie gehen im Vergleich zu den genannten Verfahren mit deutlich höheren Rezidiv- und Persistenzraten einher (Arnall-teen et al. 2002; Fyrsten et al. 2015; Norton et al. 2008; Waldmann et al. 2010).

Einige retrospektive Studien sowie eine prospektive Studie von Lairmore et al. (2014) konnten keinen nennenswerten Unterschied hinsichtlich der Rezidiv- und Persistenzraten der subtotalen Parathyreoidektomie im Vergleich zur totalen Parathyreoidektomie mit anschließender Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe feststellen (Lairmore et al. 2014; Waldmann et al. 2010). Insgesamt erscheinen beide Verfahren in dieser Hinsicht annähernd ebenbürtig. Welches der beiden Verfahren häufiger zur unerwünschten Komplikation des postoperativ persistierenden Hypoparathyreoidismus führt, ist nicht abschließend geklärt. Häufiger wird allerdings von erhöhten Raten eines postoperativen Hypoparathyreoidismus nach totaler Parathyreoidektomie ausgegangen (Fyrsten et al. 2015; Norton et al. 2008). Gleichzeitig gilt als Argument für die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm, dass das Nebenschilddrüsengewebe bei einem möglichen Rezidiv risikoärmer und einfacher operativ entfernt werden kann (Iacobone et al. 2015). Unter anderem abhängig von der gewählten Operationsmethode liegen die berichteten postoperativen Persistenzraten des pHPT bei MEN1 weit gestreut von 0 bis 43%, die Rezidivraten bei 4 bis 67% (Burgess et al. 1998; Norton et al. 2008; Schreinemakers et al. 2011; Tonelli et al. 2007; Waldmann et al. 2010).

Anders als beim MEN1 stellt der pHPT beim MEN2a nur selten die Erstmanifestation des Syndroms dar. Er manifestiert sich typischerweise in der vierten Lebensdekade und damit meist nur unwesentlich früher als der sporadische pHPT (Iacobone et al. 2015). Auch klinisch ähnelt der pHPT bei MEN2a mehr dem sporadischen pHPT. So kommen nicht selten Manifestationen in Form einzelner Adenome vor und der Einsatz selektiver chirurgischer Verfahren ist möglich (Twigt et al. 2013b). In 27 bis 54% der Fälle finden sich Einzeladenome, in 1 bis 17% Doppeladenome und circa in der Hälfte der Fälle zeigt sich bei den Patienten eine Nebenschilddrüsenhyperplasie (Iacobone et al. 2015).

Bei jedem Patienten mit MEN2a sollte vor der Durchführung einer Thyreoidektomie bei medullärem Schilddrüsenkarzinom die Nebenschilddrüsenfunktion untersucht werden, sodass ein gegebenenfalls vorliegendes Nebenschilddrüsenadenom zeitgleich entfernt werden kann. Von einer prophylaktischen Nebenschilddrüsenentfernung sollte bei nur fraglichem Nutzen allerdings abgesehen werden (Iacobone et al. 2015).

Auch mit selektiven Verfahren und damit Entnahme von weniger als dreieinhalb Nebenschilddrüsen können bei MEN2a gute Heilungsraten des HPT mit Persistenzraten um 6% und Rezidivraten um 15% erreicht werden (Tonelli et al. 2009).

2.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die bisherigen Abschnitte haben einen Überblick über die Physiologie des Kalzium- und PTH-Stoffwechsels sowie über das Krankheitsbild des pHPT gegeben. Dargestellt wurden neben dem häufigen sporadischen pHPT, die hereditären Formen des pHPT im Rahmen der MEN1 und 2a-Erkrankungen, sowie der Lithium-assoziierte pHPT. Deutlich wurde bislang, dass es sich beim pHPT um eines der häufigsten endokrinen Erkrankungsbilder handelt, dessen Diagnose nicht selten auf dem laborchemischen Zufallsbefund einer Hyperkalzämie beruht und dessen klinische Ausprägung von unspezifischen Symptomen bis zu lebensbedrohlichen Zuständen reichen kann (Zahrani u. Levine 1997).

Während die überwiegende Mehrheit der pHPT als sporadische Erkrankungen gelten, liegen bei etwa bei 10% der Betroffenen hereditäre Erkrankungen wie etwa ein MEN-Syndrom oder ein familiärer HPT vor (Hannan et al. 2008). Wie häufig eine zurückliegende Lithiummedikation die Ursache eines pHPT darstellt, ist noch nicht eindeutig geklärt. Zwar wurde bereits vielfach von Veränderungen des Kalzium- und PTH-Stoffwechsels unter Lithiumtherapie berichtet, die Angaben bezüglich der Häufigkeit derartiger

Veränderungen schwanken aber erheblich (Meehan et al. 2015). Gleichzeitig lässt sich unter Patienten mit pHPT offenbar nur selten eine Lithiumanamnese eruieren. Die diesbezüglichen Prozentangaben reichen von 1,3 bis 2,2% (Abdullah et al. 1999; Carchman et al. 2008; Hundley et al. 2005). Bislang gibt es noch keine Publikation aus Deutschland, aus der hervorgeht, bei welchem Anteil der mit pHPT im Krankenhaus vorstelligen Patienten Lithium eine ursächliche Rolle spielen könnte. Somit ist unklar, wie relevant das Krankheitsbild hierzulande in der stationären Therapie des pHPT ist. So ist das Ziel der Studie, zunächst Informationen darüber zu erlangen, wie häufig sich unter den pHPT-Patienten des Universitätsklinikums Marburg eine Lithiumanamnese erheben lässt. Als Vergleichsgruppen dienen Patienten mit sporadischem pHPT und pHPT bei MEN.

Aus der bisher erfolgten theoretischen Einführung bezüglich der Krankheitsbilder des sporadischen pHPT, des pHPT bei MEN und des Lithium-induzierten pHPT wurden weiterhin mehrere Aspekte deutlich, durch die sich die Krankheitsbilder gemäß den Angaben in der Literatur unterscheiden: das durchschnittliche Alter des Auftretens, die Anzahl der betroffenen Drüsen, die Persistenz- und Rezidivquoten und die klinischen Manifestation, sowie insbesondere im Falle der MEN der Erkrankung zusätzlicher endokriner Drüsen.

Unbestritten ist dabei, dass insbesondere Patienten mit MEN1 bei Auftreten ihres pHPT im Mittel deutlich jünger sind als Patienten mit sporadischem pHPT. Unter Ihnen kann ein asymptomatischer pHPT häufig bereits ab dem 20. Lebensjahr nachgewiesen werden (Rinke et al. 2012). Mit Literaturangaben zwischen 54 und 65 Jahren (Awad et al. 2003, Carchman et al. 2008, Abdullah et al. 1999, Skandarajah et al. 2011) unterscheidet sich der Lithium-induzierte pHPT hinsichtlich des Alters bei Auftreten offenbar nicht wesentlich vom sporadischen pHPT. Auch Patienten mit pHPT bei MEN2a sind bei Auftreten nur unwesentlich jünger als solche mit sporadischem pHPT (Iacobone et al. 2015).

Ebenfalls unbestritten ist, dass das singuläre Adenom die häufigste Ursache eines sporadischen pHPT darstellt (Ruda et al. 2005). Gleichzeitig liegt der MEN1-Erkrankung meist eine asymmetrische Nebenschilddrüsenhyperplasie zu Grunde (Lairmore et al. 2014).

Inhalt kontroverser Diskussionen ist allerdings immer wieder, ob es beim Lithium-induzierten pHPT zu einer Häufung von Mehrdrüsenhyperplasien kommt. Mehrere Veröffentlichungen unterstützten diese These (Abdullah et al. 1999; Hundley et al. 2005; Järhult et al. 2010; Marti et al. 2012; Skandarajah et al. 2011; Szalat et al. 2009) und berichteten

teilweise von deutlich verringerten Heilungsraten im Vergleich zum sporadischen pHPT (Järhult et al. 2010). Dies hat insofern therapeutische Relevanz, als dass sich einige Veröffentlichungen gegen minimalinvasiven Verfahren in der operativen Therapie des Lithium-assoziierten pHPT aussprachen und stattdessen die bilaterale HE präferierten (Hundley et al. 2005; Järhult et al. 2010). Dem entgegen stellten andere Veröffentlichungen jedoch keine Häufung von Hyperplasien bei Patienten mit Lithium-induziertem pHPT fest und berichten vom Adenom als dessen häufigste Ursache (Awad et al. 2003; Carchman et al. 2008). Szalat et al. (2009) schlossen daraus, dass unklar ist, ob Lithium tatsächlich ein Wachstum aller Nebenschilddrüsen bewirkt oder ob es lediglich das Wachstum ohnehin bestehender Nebenschilddrüsenadenome fördert.

Bislang ist zusammenfassend nicht sicher, ob und inwieweit sich der Lithium-induzierte pHPT tatsächlich vom sporadischen pHPT abgrenzt. Hinsichtlich der klinischen Manifestationen des Lithium-induzierten pHPT wurde beschrieben, dass sich bei den Patienten im Gegensatz zu denjenigen mit sporadischem pHPT eher erniedrigte oder niedrig normale Urinkalziumausscheidungen erheben lassen (Komatsu et al. 1995; Mak et al. 1998). Weiterhin nahmen Mak et al. (1998) in ihrer Veröffentlichung, eine verminderte Knochenresorption unter Lithiumtherapie an. Zusätzlich zu der fraglichen Häufung multiglandulärer Erkrankungen würden diese beiden Aspekte durchaus für Unterschiede hinsichtlich der klinischen Manifestationen im Bereich von Nieren und Skelettsystem sprechen.

Gemäß Meehan et al. (2015) wurden bis zu ihrer Veröffentlichung circa 300 Fälle von Lithium-assoziiertem pHPT in Kohortenstudien oder Fallpräsentationen in *PubMed* beschrieben. Diese insgesamt geringen Fallzahlen scheinen nicht ausreichend, um das Krankheitsbild abschließend beurteilen zu können. Der Frage, ob sich der Lithium-induzierte pHPT vom sporadischen pHPT klinisch relevant unterscheidet und insbesondere, ob es zu einer Häufung von multiglandulären Erkrankungen, Rezidiven und Persistenzen kommt, muss weiter nachgegangen werden. Die vorliegende Arbeit soll daher einen Beitrag leisten, die Forschungslücke durch die Auswertung von Patientendaten unter Rückgriff auf quantitative Erhebungsmethoden zu schließen. Nur durch die Erhöhung der ausgewerteten Fallzahlen können belastbare Aussagen zu Häufigkeiten, klinischen Besonderheiten sowie den daraus hervorgehenden bevorzugten Therapieformen getroffen werden. Mit dieser Arbeit ist daher beabsichtigt, hinsichtlich der zu präferierenden Therapie praxisrelevante Hinweise geben zu können.

Insbesondere für eine minimalinvasive operative Vorgehensweise in der Therapie des pHPT ist eine präoperative Lokalisationsdiagnostik unabdingbar (Eslamy u. Ziessman 2008). Den guten Ergebnissen der bildgebenden Verfahren bei eindrüsigsten Erkrankungen stehen dabei aber deutlich schlechtere bei mehrdrüsigen Erkrankungen gegenüber (Ruda et al. 2005). Mutmaßlich sind die gängigen präoperativen bildgebenden Verfahren für gehäuft multiglandulär verlaufende Erkrankungsbilder daher ungeeignet. Diesem Aspekt geht die vorliegende Arbeit nach, indem die Sensitivität der präoperativen Sonographie und ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie in der Darstellung pathologisch veränderter Nebenschilddrüsen sowohl hinsichtlich der Darstellung eindrüsigster als auch der Darstellung mehrdrüsiger Erkrankungen untersucht wird.

Zur Erfassung auswertbarer Daten wird in dieser Arbeit auf einen unter betroffenen Patienten des Marburger Universitätsklinikums distribuierten Fragebogen sowie auf Patientenunterlagen des Marburger Universitätsklinikums zurückgegriffen. Die Auswertung dieser Daten dienen neben dem beschriebenen Ziel, der Ermittlung von Häufigkeiten der drei Krankheitsbilder, dazu die klinischen und laborchemischen Manifestationen des pHPT sowie die begleitenden endokrinen Erkrankungen in den drei Gruppen vergleichend darzulegen. Hinsichtlich der klinischen Manifestationen wird schwerpunktmäßig auf renale und ossäre Manifestationen sowie laborchemische Veränderungen eingegangen. Daneben wird das Alter der Erkrankten und die Anteile multiglandulärer Erkrankungen und die Rezidiv- und Persistenzraten zwischen den drei Gruppen verglichen. Die bereits gezeigten hohen chirurgischen Erfolgsquoten in der Therapie des sporadischen pHPT mit >95% (Karakas et al. 2014), werden in der Studie reevaluiert und mit denjenigen der Lithiumgruppe und der Gruppe mit pHPT bei MEN verglichen.

3 Material und Methoden

Das folgende Kapitel dient der detaillierten Beschreibung des Ablaufs der Datenerhebung und ihrer Auswertung für die Studie. Vor der Durchführung der der Arbeit zugrundeliegenden Studie wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ein Ethikantrag vorgelegt. Es liegt ein positives Ethikkommissionsvotum vom 13.11.2013 vor (Aktenzeichen 111/2013).

3.1 Patientenidentifikation

Mittels der *Orbis*-Auswertungsanfrage wurden ambulante und stationäre Fälle mit Vorstellung im Uniklinikum Marburg identifiziert, die mit den ICD-Codes 'E21.0' (pHPT), 'E21.2' (sonstiger Hyperparathyreoidismus), 'E21.3' (Hyperparathyreoidismus, nicht näher bezeichnet), 'E21.4' (sonstige näher bezeichnete Erkrankungen der Nebenschilddrüse), 'E21.5' (Krankheit der Nebenschilddrüse, nicht näher bezeichnet), 'D44.8' (Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens der endokrinen Drüsen – Beteiligung mehrerer endokriner Drüsen), 'E31.1' (Polyglanduläre Überfunktion) und 'E83.5' (Störungen des Kalziumstoffwechsels) klassifiziert wurden. Im Zeitraum vom 01.01.1999 bis zum 30.06.2013 wurden unter den genannten ICD-Codes 655 stationäre und ambulante Fälle in der *Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie* klassifiziert. Weiterhin wurden mittels Datenabfrage in der *Klinik für Viszeral-, Thorax und Gefäßchirurgie* weitere Patienten identifiziert, die sich dort zwischen Januar 2000 und August 2013 mit der Diagnose eines pHPT vorstellten. Die beiden Datenabfragen und damit die Identifikation der Patienten erfolgten durch die *Abteilung für Zentrale Informationsverarbeitung* sowie durch die EDV-Koordinatorin der *Abteilung für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie* des Universitätsklinikums Marburg.

Unter den identifizierten Fällen wurden sämtliche Patienten in die Studie eingeschlossen, die zwischen dem **01.01.2004** und dem **30.06.2013** mit der aktuellen Diagnose eines pHPT oder mit zurückliegender operativer Therapie eines pHPT zur Nachkontrolle vorstellig wurden. Als Ausschlusskriterium für die Studie galten das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms sowie ein Alter <18 Jahre. Es konnten insgesamt 682 Patienten identifiziert werden.

3.2 Versand der Fragebögen

Sämtlichen 682 Patienten mit Ausnahme von vier bekanntermaßen bereits verstorbenen Patienten wurde ein Fragebogen zugesandt (s. *Anhang 2*). Dem Fragebogen wurde ein initiales Anschreiben (s. *Anhang 1*) beigelegt, in dem um Studienteilnahme durch die Beantwortung des Fragebogens gebeten wurde. Ferner wurden im Anschreiben die Ziele und Inhalte des Fragebogens näher erläutert. Dem Schreiben lag ein adressierter Rückumschlag bei. Hier konnten Patienten eine zurückliegende oder gegenwärtige Lithiummedikation sowie deren Zeitraum angeben. Weiterhin wurde das Vorliegen sonstiger endokriner Erkrankungen wie einer MEN beim Patienten und in der Familie des Patienten erfragt. Die dargestellten Bestandteile des Fragebogens sollten im Laufe der späteren Auswertung von Fragebögen und klinischen Daten die Einteilung in drei Auswertungsgruppen ermöglichen:

- „Sporadischer pHPT“
- „Lithium-induzierter HPT“
- „pHPT bei MEN“

Zusätzlich wurden mögliche klinische Manifestationen des pHPT in Form von Nierensteinen, Nephrokalzinose oder Nierenkoliken sowie Veränderungen am Knochenskelett in Form von Frakturen oder einer Osteoporose erfragt.

Bezüglich der therapeutischen Handhabung des pHPT wurde weiterhin eruiert, ob und wo eine operative Therapie der Erkrankung stattfand, ob diese erfolgreich war oder es zu einem Wiederauftreten bzw. einer Persistenz des pHPT kam. Darüber hinaus wurde erfragt, ob bei dem Patienten jemals eine Knochendichtemessung durchgeführt wurde und ob er jemals nach der Einnahme eines Lithium-haltigen Präparats im Zuge der Behandlung des pHPT gefragt wurde. Die Patienten wurden darum gebeten, falls vorhanden, dem zurückgesendeten Fragebogen Befunde von vergangenen Knochendichtemessungen beizulegen. Zuletzt konnte die befragte Person angeben, ob sie im weiteren Verlauf der Untersuchung für Rückfragen persönlich kontaktiert werden dürfen.

3.3 Gruppeneinteilung gemäß Fragebögen und Patientenunterlagen

Die Einteilung in die drei Auswertungsgruppen „sporadischer pHPT“, „Lithium-induzierter pHPT“ und „pHPT bei MEN“ erfolgte unter Berücksichtigung der Angaben in den ausgefüllten Fragebögen (s. *Anhang 2*) und in den verfügbaren Patientenunterlagen. Bei widersprüchlichen Aussagen bezüglich der Gruppenzugehörigkeit in Fragebogen und Patientenunterlagen wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, um die definitive Gruppeneinteilung zu ermöglichen. War dies nicht möglich oder vom Patienten nicht erwünscht, erfolgte die Einteilung nur gemäß der Patientenunterlagen. Lag kein Fragebogen zur Auswertung vor, erfolgte die Zuteilung ebenfalls anhand der in den Patientenunterlagen vorhandenen Informationen.

3.4 Auswertung der Fragebögen und vorliegender Knochendichtemessungen

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte deskriptiv unter Berücksichtigung der Einteilung in die drei oben genannten Auswertungsgruppen. In einigen Fällen verneinten die Befragten die allgemeine Frage nach dem Vorliegen von Erkrankungen hormonbildender Drüsen bei sich oder in der Familie, bestätigten aber in den darauf folgenden Fragen das Vorliegen von Tumor(en) oder Karzinom(en) der Schilddrüse oder des Pankreas. In diesen Fällen wurden zwecks korrekter Wiedergabe der Befunde die erstgenannten Fragen dennoch mit „Ja“ gewertet.

3.4.1 Analyse vorliegender Befunde von Knochendichtemessungen

Die Beurteilung möglicher Skelettmanifestationen des pHPT erfolgte anhand vorliegender Befunde von Knochendichtemessungen unabhängig davon, ob von dem Patienten ein beantworteter Fragebogen vorlag. Es konnte auf eine Vielzahl bereits im Universitätsklinikum Marburg vorhandener Befunde zurückgegriffen werden. Weiterhin wurde die von den befragten Patienten dem ausgefüllten Fragebogen beigefügten Knochendichtemessungen in der Analyse berücksichtigt. Lagen von einem Patienten mehrere Befunde vor (entweder zugesandt oder bereits vorhanden), so wurde nur der zeitlich am nächsten an der Erstoperation des pHPT gelegene Befund berücksichtigt. Bei Patienten ohne erfolgte operative Therapie wurde der zur Erstvorstellung mit pHPT zeitlich nächste Befund

erhoben. Insgesamt lagen von 151 der 682 Patienten Befunde von Knochendichtemessungen zur Analyse vor.

Es erfolgte die Berücksichtigung von Ergebnissen zweier unterschiedlicher Messverfahren: der peripheren pQCT und DXA. Beide Verfahren werden unter 2.2.1.1.1 *Knochendichtemessung* genauer erläutert und die Begriffe Z- und T-Score eingeführt.

Im Zuge der Studie wurden pQCT-Messungen des distalen Unterarms berücksichtigt und die im Befund angegebenen T- und Z-Scores für die trabekuläre Dichte sowie für die Gesamtdichte erhoben. Zudem wurden DXA-Messungen im Lendenwirbelsäulenbereich als auch im Hüftbereich berücksichtigt. Hier erfolgte die Erhebung der angegebenen Gesamt-T- und Z-Scores für den Bereich von Lendenwirbelkörper eins bis vier sowie die seitengetrennte Erhebung der T- und Z-Scores der Gesamthüfte und des Schenkelhalses.

3.4.1.1 Analyse der T-Scores

Unabhängig von der Messmethode und dem Ort der Messung wurden die vorliegenden Befunde getreu der 1994 von einem Expertengremium der WHO veröffentlichten Definition der Osteoporose beurteilt (World Health Organisation (WHO) 1994). Sie ist in *Tabelle 1* dargestellt.

Tabelle 1: Definition der Osteoporose – Darstellung modifiziert nach WHO (World Health Organisation (WHO) 1994)

Definition	Knochendichte
Normal	T-Score bis $\geq \pm 1$ Standardabweichung
Osteopenie	T-Score < -1 bis $> -2,5$ Standardabweichungen
Densitometrische Osteoporose	T-Score $\leq -2,5$ Standardabweichungen

Demnach wurde beim Vorliegen mindestens eines T-Scores < -1 bis $> -2,5$ von einer Osteopenie und bei Vorliegen mindestens eines T-Scores $\leq -2,5$ von einer Osteoporose nach densitometrischen Kriterien ausgegangen.

3.4.1.2 Analyse der Z-Scores

In einem zweiten Schritt wurden zwecks des Vergleichs der gefundenen Daten mit altersgleichen gesunden Probanden die Z-Scores der vorliegenden Messungen analysiert.

Hierbei wurde unterschieden zwischen Patienten mit mindestens einem Z-Score $<-2,0$ in der Knochendichtemessung und solchen mit allen ermittelten Z-Scores $\geq -2,0$.

3.5 Retrospektive Durchsicht der Patientenunterlagen und Ergebnisdokumentation

Die Analyse und Erhebung der für die Studie relevanten Patientenunterlagen erfolgte zu sämtlichen Patienten, die im Zuge der Patientenidentifikation und unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien erfasst wurden. Es wurden für jeden Patienten die im klinikeigenen Dokumentationssystem *Orbis* zugänglichen Daten bis einschließlich zum 30.04.2014 herangezogen. Hierbei fanden Angaben aus Arztbriefen, Untersuchungsberichten, histopathologischen Befunden, Laborbefunden und Operationsberichten Berücksichtigung.

3.5.1 Patientencharakterisierung und klinische Manifestationen des pHPT

Zur Patientencharakterisierung wurden bei allen Patienten Geburtsjahr, Geschlecht, dokumentierte MEN-Erkrankung und eine dokumentierte zurückliegende oder gegenwärtige Lithiumeinnahme erhoben.

Im Falle eines vorliegenden ausgefüllten Fragebogens wurden die dortigen Angaben zur MEN Erkrankung, Lithiumeinnahme, Pankreas- und Schilddrüsentumoren mit den Angaben aus den Patientenunterlagen verglichen und gegebenenfalls durch diese ergänzt. Bei Patienten ohne vorliegenden Fragebogen erfolgte die Erhebung allein durch die Patientenunterlagen. Das Vorliegen einer zurückliegenden Nephrolithiasis, Nephrokalzinose oder von Nierenkoliken und das Vorliegen psychischer Erkrankungen wurden primär anhand der Angaben aus dem Fragebogen erhoben. Lag kein ausgefüllter Fragebogen vor, erfolgte die Erhebung anhand der Angaben aus den Patientenunterlagen.

Bei allen identifizierten Patienten, die sich jemals einer operativen Therapie des pHPT unterzogen haben, wurde weiterhin unabhängig von Ort und Zeitpunkt der Operation(en), die Anzahl der erfolgten Operationen, das Alter bei Erstoperation und eine dokumentierte einfach oder mehrfach Persistenz(en) bzw. Rezidiv(e) nach der/den Operation(en) erhoben.

Unter Berücksichtigung der erfassten Daten wurde zwischen vier Vorstellungsarten unterschieden:

- **Vorstellungen ohne Operation:** Patienten mit pHPT, die sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums keiner operativen Therapie der Erkrankung unterzogen.
- **Vorstellungen zur Erstoperation:** Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums zur erstmaligen operativen Therapie des pHPT im Universitätsklinikum Marburg vorstellig wurden
- **Vorstellung zur Reoperation:** Patienten, die nach bereits erfolgter ein- oder mehrmaliger operativen Therapie des pHPT bei persistierender oder rezidivierender Erkrankung erneut zur operativen Therapie vorstellig wurden, unabhängig davon, wann und wo die vorherige(n) Operation(en) stattfand(en).
- **Vorstellung zur Nachkontrolle:** Patienten, die sich, nach ein oder mehrmaliger operativer Therapie eines pHPT (entweder extern und/oder vor Beginn des Beobachtungszeitraums) im Uniklinikum Marburg zur Nachkontrolle vorstellten, ohne dass innerhalb des Beobachtungszeitraums eine erneute operative Therapie im Universitätsklinikum Marburg stattfand.

3.5.2 Operationsmethode

Für die operative Therapie bei pHPT sind neben bilateralen HE auch einseitige HE und minimalinvasive Verfahren möglich (s. 2.2.1.1 *Klinisches Management von Patienten mit pHPT*). Für die Auswertung wurden minimalinvasive und einseitige Verfahren in einer Gruppe zusammengefasst. Die zweite Gruppe stellen bilaterale HE dar. Bei sämtlichen Patienten, die sich im Erhebungszeitraum zur Erst- oder Reoperation des pHPT vorstellten, wurde erhoben, welches operative Verfahren bei dem Patienten zur Anwendung kam.

3.5.3 Laborparameter

Die Laborparameter der Patienten wurde anhand der im klinikinternen Dokumentationssystem *Orbis* vorhandenen Daten erhoben. Die anschließende *Tabelle 2* stellt übersichtsartig die berücksichtigten Laborparameter und deren Bestimmungsmethoden dar.

Tabelle 2: Berücksichtigte Laborparameter und deren Bestimmungsmethode im Universitätsklinikum Marburg – Eigene Darstellung nach Renz (2014)

Analyt	Einheit	Material	Methode
Kalzium	[mmol/l]	Lithium-Heparin-Plasma	PHOT ¹
Parathormon	[ng/l]	Serum	CLIA ²
ionisiertes Kalzium	[mmol/l]	Lithium-Heparin-Blut (Monovette für Blutgase)	ISE ³
Phosphat (anorg.)	[mmol/l]	Lithium-Heparin-Plasma	PHOT ¹
Kalziumtagesausscheidung im Urin	[mmol/d]	Sammelurin	PHOT ¹
25-OH-Cholecalciferol	[µg/l]	Serum	HPLC ⁴
1,25-(OH) ₂ -Cholecalciferol	[ng/l]	Serum	ELISA ⁵
Kreatinin	[mg/dl]	Lithium-Heparin-Plasma	PHOT ¹
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	[ml/min]		MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease)
alkalische Phosphatase	[U/l]	Plasma	PHOT ¹
Erläuterungen der Methode/Untersuchungsart 1: PHOT: Spektrometrie/Absorptionsspektrometrie 2: CLIA: Ligandenassay/Lumineszenzimmunoassay 3: ISE: Elektrochemische Untersuchungen/Potentiometrie 4: HPLC: Chromatographie/Hochflüssigkeitschromatographie 5: ELISA: Ligandenassay/Enzymimmunoassay			

3.5.3.1 Laborparameter bei Vorstellungen ohne Operation

Bei Patienten mit pHPT, bei denen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keine Operation der Erkrankung erfolgte, wurden die folgenden Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit pHPT im Uniklinikum Marburg erhoben:

- Kalzium [mmol/l]
- PTH [ng/l]
- ionisiertes Kalzium [mmol/l]
- Phosphat (anorg.) [mmol/l]
- Kalziumtagesausscheidung im Urin [mmol/d]
- 25-OH-Cholecalciferol [µg/l]
- 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol [ng/l]
- Kreatinin [mg/dl]
- Glomeruläre Filtrationsfraktion (GFR) [ml/min]
- alkalische Phosphatase [U/l]

Es wurden der maximale Kalzium- und PTH-Wert zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit pHPT (\pm drei Monate) erhoben. Bei allen restlichen Laborparametern wurden die zeitlich am nächsten zum erhobenen Kalziumwert liegenden Werte erhoben. Um eine plausible zugrundeliegende Sammelmenge zu gewährleisten, wurden in der Studie Werte der Kalziumtagesausscheidung im Urin nur bei Sammelmengen über 800ml/Tag berücksichtigt.

3.5.3.2 Laborparameter bei Vorstellungen zur Erst- oder Reoperation

Bei allen Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2004 und 30.06.2013 im Universitätsklinikum Marburg zu einer Operation des pHPT vorstellten, erfolgte, sofern vorhanden, die Erhebung folgender präoperativer Laborparameter:

- maximaler präoperativer Kalziumwert [mmol/l]
- maximaler präoperativer PTH-Wert [ng/l]
- ionisiertes Kalzium [mmol/l]
- Phosphat (anorg.) [mmol/l]
- Kalziumtagesausscheidung im Urin [mmol/d]
- 25-OH-Cholecalciferol [μ g/l]
- 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol [ng/l]
- Kreatinin [mg/dl]
- GFR [ml/min]
- alkalische Phosphatase [U/l]

Als postoperative Laborparameter wurden während der Erhebung die folgenden Werte berücksichtigt:

- Postoperative Kalziumwerte [mmol/l]
 - erster postoperativer Wert (<3Tage nach OP)
 - maximaler postoperativer Wert
 - minimaler postoperativer Wert
- PTH-Wert [ng/l]:
 - zeitlich am nächsten an maximalem postoperativen Kalziumwert
 - zeitlich am nächsten an minimalem postoperativen Kalziumwert
- Phosphat (anorg.) [mmol/l]
- Kalziumtagesausscheidung im Urin [mmol/d]
- 25-OH-Cholecalciferol [μ g/l]
- 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol [ng/l]

- Kreatinin [mg/dl]
- GFR [ml/min]
- alkalische Phosphatase [U/l]

Es erfolgte jeweils die Erhebung der zeitlich am nächsten zum maximal präoperativ bzw. maximal postoperativ ermittelten Kalziumwert gelegenen Werte für ionisiertes Kalzium, Phosphat, Kalziumtagesausscheidung im Urin, 25-OH-Cholecalciferol, 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol, Kreatinin, GFR und alkalische Phosphatase. Wurde Kalzium mehrfach gleich hoch gemessen, wurde der am nächsten vor der Operation gelegene Wert berücksichtigt.

3.5.3.3 Laborparameter bei Vorstellung zur Nachkontrolle

In dieser Gruppe wurden keine Laborparameter erhoben, da zum Zeitpunkt der Vorstellung bei einer Vielzahl der Patienten bei bereits erfolgter operativer Therapie des pHPT keine für einen pHPT typischen Laborparameter vorlagen. Es erfolgte stattdessen lediglich die Beurteilung, ob sich in einer der Nachkontrollen laborchemisch Hinweise auf ein Rezidiv oder eine Persistenz nach definierten Kriterien (s. 3.5.4 *Rezidiv oder Persistenz*) ergaben.

3.5.4 Rezidiv oder Persistenz

Die Beurteilung des Erfolgs der operativen Therapie erfolgte bei sämtlichen berücksichtigten Erst- und Reoperationen, die innerhalb des Beobachtungszeitraums im Universitätsklinikum Marburg stattfanden. Das Vorliegen einer Persistenz oder eines Rezidivs nach erfolgter operativer Therapie des pHPT wurde anhand von laborchemischen Befunden wie folgt definiert:

- Kalzium im Serum $\geq 2,5$ mmol/l und PTH > 65 ng/l erhöht
oder
- Kalziumwert im Serum nach gegenwärtigem Referenzbereich erhöht und PTH-Wert ≥ 55 ng/l. Im hiesigen Labor änderte sich der Referenzbereich für Kalzium im August 2005 von 2,1-2,6 mmol/l auf 2,2-2,7 mmol/l.

Eine Persistenz wurde definiert, wenn mindestens eines der genannten Kriterien innerhalb von sechs Monaten nach der Operation des pHPT erfüllt wurden und ein Rezidiv, wenn es nach mehr als sechs Monaten zu einem Erfüllen mindestens eines der Kriterien kam.

Damit orientierten sich die Persistenz- und Rezidivkriterien an den in der Studie von Karakas et al. (2014) gewählten Kriterien. In der genannten Studie wurde ab einem Kalziumwert von $>2,6\text{mmol/l}$ sowie einem erhöhten PTH-Wert oder einem erhöhten Kalziumwert mit einem PTH-Wert im oberen Normalbereich von einem Rezidiv oder einer Persistenz ausgegangen. Als zeitliches Unterscheidungskriterium zwischen einer Persistenz und einem Rezidiv galten hier ebenfalls 6 Monate.

Beim Verdacht auf das Vorliegen einer Persistenz oder eines Rezidivs erfolgte in der aktuellen Studie zusätzlich eine Reevaluation der Laborergebnisse. Kam es ohne erneute therapeutische Intervention nach \leq zwei Tage nach Erfüllen mindestens eines der genannten Kriterien zu einer Normalisierung der Laborwerte, wurde nicht von einem Rezidiv bzw. einer Persistenz ausgegangen.

3.5.5 Diagnosequalität

Die Diagnosequalität des pHPT wurde bei allen Patienten, die sich im Erhebungszeitraum im Uniklinikum Marburg einer operativen Therapie des pHPT unterzogen, anhand von drei Parametern beurteilt: dem präoperativen Kalziumwert, dem präoperativen PTH-Wert und dem Ergebnis der histologischen Untersuchung. Waren präoperativ sowohl Kalzium als auch PTH nach dem zum Entnahmezeitpunkt vorliegendem Referenzbereich erhöht und lag im histologischen Befund mindesten eine im Sinne eines pHPT veränderte Nebenschilddrüse vor, so wurde die Diagnosequalität „1“ vergeben. War mindestens eines der Kriterien nicht erfüllt, so wurde die Diagnosequalität „2“ vergeben. Lag ein normaler Gesamtkalziumwert bei erhöhtem ionisiertem Kalzium vor, wurde das Kriterium ebenfalls als erfüllt angesehen. Der Referenzbereich für ionisiertes Kalzium lag bei $1,16\text{--}1,33\text{ mmol/l}$ und derjenige für PTH bei $11\text{--}65\text{ ng/l}$.

3.5.6 Nachbeobachtungszeit

Die Dauer der Nachbeobachtung wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Tag der Operation des pHPT und dem Tag der letzten Laboruntersuchung des Kalziumwertes im Labor des Universitätsklinikums Marburg. Sie endete dabei spätestens mit dem 30.04.2014. Erfolgte noch innerhalb des Beobachtungszeitraums eine Reoperation, so wurde das Ende der Nachbeobachtungszeit der Erstoperation mit dem Tag der Reoperation definiert. Bei erneuter Reoperation wurde gleichermaßen verfahren und das Ende der Nachbeobachtungszeit nach einer Reoperation im Falle einer weiteren als der Tag der erneuten Reoperation definiert.

3.5.7 Histologische Ergebnisse und Anzahl betroffener Drüsen

Die Analyse der histologischen Ergebnisse erfolgte bei sämtlichen Patienten, die sich innerhalb des Beobachtungszeitraums einer operativen Therapie des pHPT unterzogen. Es wurde hierbei erhoben, wie viele der entnommenen Drüsen im histologischen Befund als im Sinne eines pHPT pathologisch verändert klassifiziert wurden. Als auf diese Art pathologisch Verändert wurden folgende Angaben im histologischen Befund definiert:

- (aktiviertes und) proliferiertes Nebenschilddrüsengewebe
- Adenom einer Nebenschilddrüse
- Hyperplasie der Nebenschilddrüse(n) bzw. hyperplastisch verändertes Nebenschilddrüsengewebe

War mindestens eines dieser Kriterien bei mehr als einer entnommenen Nebenschilddrüse erfüllt, wurde die Erkrankung als multiglanduläre Erkrankung definiert. Fand sich hingegen intraoperativ keine pathologisch veränderte Nebenschilddrüse, oder wurden alle entnommenen Nebenschilddrüsen im histologischen Befund als „normale“ Nebenschilddrüsen/Nebenschilddrüsengewebe bzw. Nebenschilddrüsen ohne Zeichen der Proliferation beurteilt, wurde die Anzahl histologisch betroffener Drüsen mit „null“ klassifiziert.

3.5.8 Präoperative Lokalisationsdiagnostik

Die Analyse der Befunde der präoperativen Lokalisationsdiagnostik erfolgte bei Patienten, die sich zur Erst- oder Reoperation des pHPT im Erhebungszeitraum vorstellten, sofern deren Ergebnisse dokumentiert waren. Als die beiden am häufigsten im Universitätsklinikum Marburg angewandten bildgebenden Verfahren wurden hierbei die Ergebnisse der präoperativen Sonographie und ^{99m}Technetium-Sestamibi-Szintigraphie (bzw. Sestamibi-Szintigraphie und SPECT) berücksichtigt. Es wurde erhoben, ob die Ergebnisse einer sonographischen oder szintigraphischen Lokalisationsdiagnostik im Befund der Lokalisationsdiagnostik oder im Arztbrief dokumentiert vorlagen und ob sich die dortigen Ergebnisse mit dem Operations- und histologischen Befund deckten. Die Berücksichtigung erfolgte unabhängig davon, wo die Lokalisationsdiagnostik erfolgt war. Auf Grundlage der erhobenen Daten wurde abschließend die Sensitivität der präoperativen Sonographie und Szintigraphie errechnet. Weitere präoperative Bildgebungen wie beispielsweise die Befunde von CT oder MRT wurden nicht analysiert. Auch eine Analyse der Lokalisation mittels selektiver Venenblutentnahme wurde nicht durchgeführt.

3.5.8.1 Sonographie in der präoperativen Nebenschilddrüsendiagnostik

Die Dokumentation der Befunde der im Universitätsklinikum Marburg durchgeführten Lokalisationsverfahren erfolgte in der Regel schriftlich durch den durchführenden Nuklearmediziner. Dieser dokumentierte, ob und in welcher Lokalisation sich mittels Ultraschall ein für ein Nebenschilddrüsenadenom typischer Befund zeigte. Häufig waren dem Nuklearmediziner bei der Beurteilung der Sonographieergebnisse bereits die Befunde der ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie bekannt.

3.5.8.2 ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie in der präoperativen Nebenschilddrüsendiagnostik

Die Beurteilung der im Universitätsklinikum Marburg durchgeführten szintigraphischen Untersuchungen erfolgte in aller Regel durch den Nuklearmediziner und wurde im nuklearmedizinischen Befund schriftlich dokumentiert. Dabei wurden die Aufnahmen in der Regel fünf, 15 und 120 Minuten nach der Injektion von 500-700 MBq des Gammastrahlers ^{99m}Tc -Sestamibi angefertigt. Die Darstellung eines Nebenschilddrüsenadenoms wurde im Allgemeinen als positiv bewertet, wenn sich eine fokale Mehranreicherung des Tracers sowie ein verzögertes Wash-out gegenüber dem Schilddrüsenparenchym zeigten.

3.5.8.3 Beurteilung der Sensitivität der präoperativen Bildgebung

Die Sensitivität der präoperativen Lokisationsdiagnostik mittels Sonographie und/oder Szintigraphie wurde gemäß folgender Formel berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positive Befunde}}{\text{richtig positive} + \text{falsch negative Befunde}}$$

Zur Beurteilung der Sensitivität hinsichtlich der Detektion und korrekten Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen oder hyperplastischen Nebenschilddrüsen wurde zwischen ein- und mehrdrüsigen Erkrankungen unterschieden.

Als *richtig positiv* wurde definiert, wenn die im Befund der präoperativen Bildgebung angegebene Lokalisation der pathologisch veränderten Nebenschilddrüse (rechts oben/kranial, rechts unten/kaudal, links oben/kranial, links unten/kaudal, ektop/im Thy-mus), mit der intraoperativ gefundenen Lokalisation der pathologisch veränderten Nebenschilddrüse übereinstimmte und diese auch gemäß histologischem Befund einem Nebenschilddrüsenadenom oder einer hyperplastischen Nebenschilddrüse entsprach.

Als *falsch negativ* wurde im Falle von eindrüsigsten Erkrankungen definiert, wenn die pathologisch veränderte Drüse mit Hilfe der Bildgebung nicht als solche erkannt wurde. Dies war der Fall, wenn der Befund der präoperativen Lokalisationsdiagnostik negativ war oder die dort angegebene Lokalisation der pathologisch veränderten Drüse (Nebenschilddrüsenadenom/hyperplastische Nebenschilddrüse) ihrer tatsächlichen Lokalisation nicht entsprach. In die Berechnung der Sensitivität der Lokalisationsdiagnostik bei eindrüsigsten Erkrankungen wurden auch Erkrankungen mit einbezogen, bei denen bei nachgewiesenem pHPT intraoperativ das pathologische Nebenschilddrüsenadenom nicht identifiziert werden konnte.

Im Falle von mehrdrüsigsten Erkrankungen erfolgte die Betrachtung aller gemäß Operations- und histologischem Befund als Nebenschilddrüsenadenom oder hyperplastische Nebenschilddrüse definierten Drüsen. Es wurde für jede pathologisch veränderte Drüse beurteilt, ob sie im Befund der Lokalisationsdiagnostik korrekt als pathologisch erkannt wurden (*richtig positiv*) oder ob keine derartige Einordnung erfolgte (*falsch negativ*).

Erfolgte bei einer Persistenz eine erneute Operation des betroffenen Patienten, wurde auch der Befund der Reoperation zur Beurteilung der tatsächlichen Anzahl und Lokalisation pathologisch veränderter Drüsen herangezogen. Wenn bei persistierender Erkrankung keine erneute Operation erfolgte, wurde von einer weiteren (*falsch negativen*) pathologisch veränderten Drüse ausgegangen. Damit wurden in die Berechnung der Sensitivität bei mehrdrüsigsten Erkrankungen auch Fälle mit einbezogen, bei denen es nach intraoperativer Entfernung eines Nebenschilddrüsenadenoms zu einer Persistenz der Erkrankung kam.

In einigen Fällen wurde die entfernte Nebenschilddrüse im histologischen Befund als *normal* angesehen, obgleich es nach der Entfernung der gemäß präoperativer Bildgebung und Operationsbefund pathologisch veränderten Nebenschilddrüse zu einem adäquaten Abfall von PTH und Kalzium kam. Bei einer solchen Konstellation wurde das Ergebnis der histologischen Untersuchung verworfen und von einem *richtig positiven* Befund der Bildgebung ausgegangen.

3.6 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung erfolgte mittels der Programme *Excel 2013* von Windows sowie *R 3.1.2* für Windows. Die deskriptive Statistik beinhaltete das Errechnen von Mittelwert (mean), Median (median), Standardabweichung (SD), Minimum (min.) und Maximum (max.).

Die Standardabweichung sowie der Median wurden unabhängig von der Größe der Stichprobe und ohne Prüfung des Vorliegens einer Normalverteilung angegeben. Verwendete statistische Tests waren darüber hinaus der Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test/ Mann-Whitney-U-Test), sowie der exakte Test nach Fisher. Eine Null-Hypothese, also die Annahme, dass zwischen den betrachteten Gruppen hinsichtlich der betrachteten Größe kein Unterschied besteht, wurde bei einem p-Wert unter einem Signifikanzniveau Alpha von 0,05 (Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art = < 5%) verworfen. Der Alpha-Fehler bzw. Fehler erster Art stellt dabei die Wahrscheinlichkeit dar, dass eine Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wird. Die angegebenen p-Werte wiederum stellen die Wahrscheinlichkeit dar, dass das erhaltene oder ein extremeres Stichprobenergebnis unter Annahme der Nullhypothese wahr ist. Bei multiplexer Testung wurde eine Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni vorgenommen.

4 **Ergebnisse**

Das nachfolgende Kapitel dient der Darstellung der mittels der im Vorkapitel dargestellten Methoden (s. 3 *Material und Methoden*) gewonnenen Ergebnisse. Die Gliederung des Kapitels orientiert sich dabei an der auch dort vorgenommenen Einteilung.

4.1 **Patientenidentifikation**

Es konnten unter Anwendung der bereits erläuterten Methoden und Ein- und Ausschlusskriterien (s. 3.1 *Patientenidentifikation*) 682 Patienten in die Studie mit eingeschlossen werden. Sieben identifizierte Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom wurden gemäß der definierten Ausschlusskriterien nicht in der Datenerhebung berücksichtigt. Bei den 682 berücksichtigten Patienten lag gemäß der unter 3.5.1 dargestellten Kriterien vier verschiedene Vorstellungsarten vor:

- 37 Patienten mit Vorstellung ohne Operation bis zum Ende des definierten Beobachtungszeitraums
- 557 Patienten mit Vorstellung zur Erstoperation. Davon erfolgte bei fünf Patienten im definierten Beobachtungszeitraum bei Rezidiv oder Persistenz auch eine Reoperation.
- 38 Patienten wurden vorstellig zur Reoperation eines pHPT. Davon erfolgte bei zwei Patienten nach der Reoperation bei erneuter Persistenz eine weitere Reoperation im genannten Zeitraum, womit insgesamt 40 Reoperationen stattfanden. Bei fünf der Patienten war bereits zuvor die Erstoperation im genannten Zeitraum im Universitätsklinikum Marburg erfolgt.
- 55 Patienten wurden vorstellig zur Nachkontrolle nach operativer Therapie eines pHPT, ohne dass innerhalb des Beobachtungszeitraums eine erneute operative Therapie im Universitätsklinikum Marburg stattfand.

4.2 **Versand und Rücklaufquoten der Fragebögen**

Im Zuge der Datenerhebung wurden 678 (99,4% der identifizierten Patienten) angeschrieben. Vier weitere Patienten waren bekanntermaßen bereits verstorben, weshalb von einer Kontaktaufnahme abgesehen wurde.

- 65 der versendeten Fragebögen konnten postalisch nicht zugestellt werden (Retour). Damit erreichten 65 von 678 Fragebögen, also 9,6% der versandten Fragebögen die betreffenden Patienten nicht.

- In 291 Fällen erfolgte eine Reaktion des Patienten oder eines Angehörigen auf Anschreiben und Fragebogen. Dabei erreichte das Sekretariat der Endokrinologie & Diabetologie des Universitätsklinikum Marburgs in 14 Fällen und damit bei 2,1% der versandten Fragebögen die Nachricht, dass die betreffende Person bereits verstorben sei. Bei zwei dieser bereits verstorbenen Personen wurde für den Patienten dennoch ein Fragebogen von einem dem Sohn oder der Tochter des Patienten ausgefüllt. Zusätzlich füllten 277 Personen den Fragebogen aus und sandten ihn an das Uniklinikum Marburg. Eine weitere Patientin beantwortete die Fragen telefonisch nach Kontaktaufnahme. Damit lagen bei 280 von 678 versandten Fragebögen ausgefüllte Antwortfragebögen zur Auswertung vor. Dies entspricht 41,3% der insgesamt verschickten Fragebögen.

4.3 Gruppeneinteilung gemäß Fragebögen und Patientenunterlagen

Die Auswertung der erhobenen Daten, erfolgte wie im Abschnitt *3.3 Gruppeneinteilung gemäß Fragebögen und Patientenunterlagen* erwähnt in drei Gruppen. In den folgenden drei Abschnitten 4.3.1 bis 4.3.3 werden die Zuteilung und die im Einzelnen ermittelten Häufigkeiten beschrieben. Patienten mit isoliertem familiären pHPT oder pHPT-Kiefertumor-Syndrom konnten im Rahmen der Studie nicht identifiziert werden.

4.3.1 Sporadischer pHPT

Bei Patienten, die weder als Patienten mit pHPT bei MEN, noch als Patienten mit Lithium-induziertem pHPT eingeordnet wurden erfolgte die Einteilung in die Gruppe „sporadischer pHPT“.

Unter den 280 Patienten, von denen ein beantworteter Fragebogen vorlag, wurden 240, damit also 85,7 %, als Patienten mit sporadischem pHPT klassifiziert. Im Gesamtkollektiv von 682 Patienten wurden 608 und damit 89,2% dieser Gruppe zugeteilt.

4.3.2 Lithium-induzierter pHPT

Unter den 279 schriftlich beantworteten Fragebogen kreuzten insgesamt sechs, entsprechend 2,1% die Frage nach einer zurückliegenden oder gegenwärtigen Einnahme eines Lithium-haltigen Medikaments mit „Ja“ an, 93,5% (261 von 279) Patientinnen kreuzten die Frage mit „Nein“ an, weitere zwölf Patientinnen beantworteten die Frage nicht.

- Drei der Patientinnen, die eine Lithiumeinnahme bestätigten, gaben einen Einnahmebeginn vor der Erstdiagnose des pHPT an. Sie wurden daher als Patientinnen mit Lithium-induziertem pHPT eingeordnet.
- Zwei Patientinnen, die eine Lithiumeinnahme angaben, gaben keinen Zeitraum der Einnahme an. Eine davon markierte die Frage mit einem Fragezeichen. Beide wurden telefonisch kontaktiert und verneinten nun eine zurückliegende Einnahme. Sie wurden daher als Patientinnen mit sporadischem pHPT eingeordnet.
- Eine Patientin, die eine Lithiumeinnahme bestätigte, gab einen Einnahmebeginn erst nach der Erstopoperation (mit Persistenz) sowie der erfolgreichen Reoperation an. Da bei ihr sowohl gemäß Unterlagen als auch gemäß Fragebogen eine MEN1 Erkrankung vorlag, wurde sie in die Gruppe der Patienten mit pHPT bei MEN eingeordnet.
- sämtliche zwölf Patienten, die die Frage nach einer zurückliegenden oder gegenwärtigen Lithiumeinnahme nicht beantworteten, mit Ausnahme zweier Patienten, die gemäß Fragebogen keine erneute Kontaktaufnahme wünschten, wurden telefonisch kontaktiert. Neun von ihnen gaben nach Erläuterung der Indikationen einer Lithiumtherapie an, noch nie ein Lithium-haltiges Präparat eingenommen zu haben. Eine Patientin gab eine kurzfristige zurückliegende Lithiumeinnahme von etwa einem Monat an. Bei ihr lag auch gemäß Unterlagen eine vorrangegangene Lithiumeinnahme vor. Sie wurde daher als Patientin mit Lithium-induziertem pHPT eingeordnet.

Unter den Patienten, die den Fragebogen nicht beantworteten, fand sich bei drei weiteren in den Patientenunterlagen die Angabe, dass eine Lithiumeinnahme vor oder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des pHPT vorlag. Somit wurden unter den insgesamt 682 Patienten insgesamt sieben, dies entspricht 1,0%, identifiziert, bei denen eine Lithiumeinnahme in der Pathogenese des pHPT eine Rolle gespielt haben könnte. Sie wurden als Patienten mit Lithium-induziertem pHPT eingeordnet. Alle Patienten, die in diese Gruppe eingeordnet wurden, wurden telefonisch kontaktiert, um die Dauer der zurückliegenden Lithiumtherapie zu erheben. Dabei erklärte sich eine weitere Patientin bereit, den Fragebogen telefonisch zu beantworten. Es lagen damit fünf Fragebögen von Patientin mit Lithium-induziertem pHPT vor. Von den beiden ausstehenden Patienten mit zurückliegender Lithiumeinnahme entschied

sich eine gegen die Auskunft, eine weitere bestätigte telefonisch die zurückliegende Lithiumeinnahme.

4.3.3 pHPT bei MEN

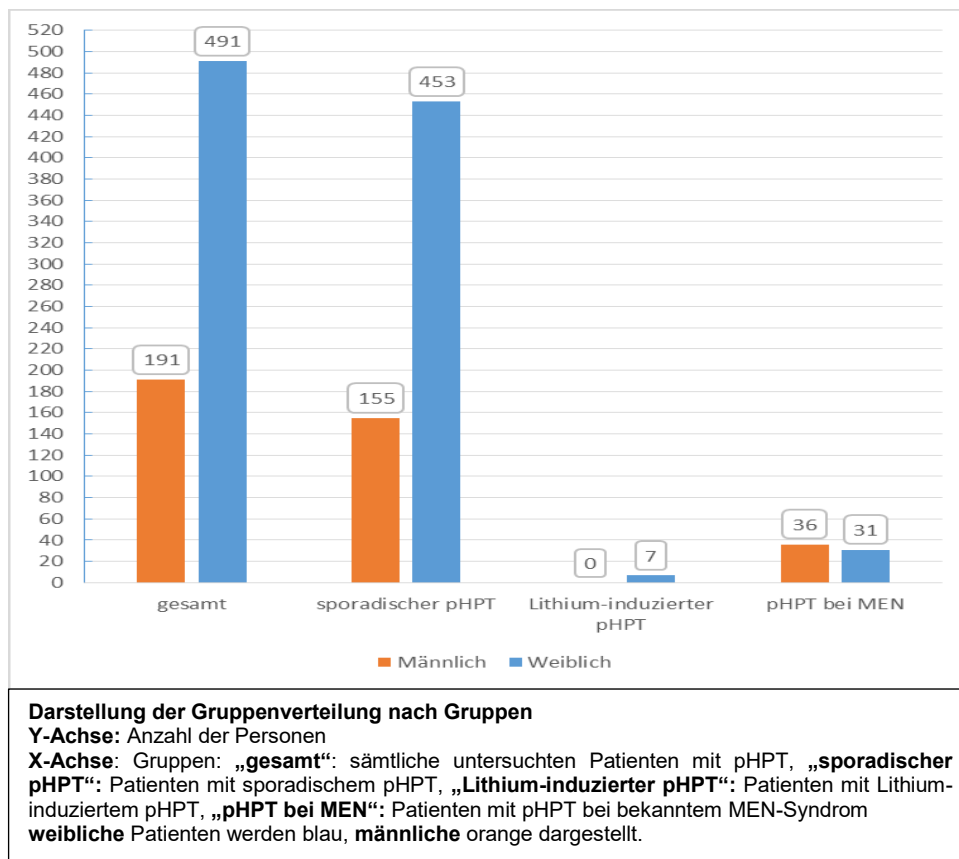
Unter den 280 ausgefüllten Fragebögen wurde die Frage nach dem Vorliegen einer MEN-Erkrankung von 36 Patienten, entsprechend 12,9% mit „Ja“ beantwortet, 229 kreuzten „Nein“ an, und 15 beantworteten die Frage nicht.

- bei 34 der Patienten, die eine MEN angaben, lag auch gemäß den vorliegenden Patientenunterlagen eine MEN-Erkrankung vor. Sie wurden daher als Patienten mit pHPT bei MEN eingeordnet.
- bei zwei Patientinnen, die eine MEN angaben, gab es gemäß der Patientenunterlagen keine Hinweise auf eine MEN-Erkrankung. Eine der beiden Patientinnen wurde telefonisch kontaktiert und verneinte nun die MEN-Erkrankung. Sie wurde als Patientin mit sporadischem pHPT eingeordnet. Die zweite Patientin wünschte gemäß Fragebogen keine erneute Kontaktaufnahme und wurde daher nicht angerufen. Die Einteilung erfolgte daher nur anhand der Patientenunterlagen (s. 3.3 *Gruppeneinteilung gemäß Fragebögen und Patientenunterlagen*) in die Gruppe der Patienten mit sporadischem pHPT
- Bei einem Patienten, der eine MEN-Erkrankung verneinte, lag gemäß Unterlagen eine genetisch gesicherte MEN-Mutation und Erkrankung vor, er wurde daher als Patient mit pHPT bei MEN eingeordnet.

Es wurden demnach von insgesamt 280 Patienten, von denen ein beantworteter Fragebogen vorlag, 35, damit also 12,5%, als Patienten mit pHPT bei MEN klassifiziert. Bei 32 von Ihnen lag eine MEN1-Erkrankung und bei drei eine MEN2a-Erkrankung vor. Unter den Patienten, die den Fragebogen nicht beantworteten, lag bei 32 weiteren gemäß Patientenunterlagen eine MEN vor. Damit wurden 67 aller 682 Patienten, also 9,8% als Patienten mit pHPT bei MEN klassifiziert. Bei 62 von Ihnen lag eine MEN1-Erkrankung vor, bei fünf Patienten eine MEN2-Erkrankung.

4.3.4 Geschlechterverteilung nach Gruppen

Nach Einteilung in die drei Gruppen stellte sich die Geschlechterverteilung wie folgt dar:

Abb. 3: Geschlechterverteilung nach Gruppen

Insgesamt lag das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten bei 2,57:1 (491:191). Bei Patienten mit sporadischem pHPT lag das Verhältnis bei 2,92:1 (453:155). Unter den Patienten mit zurückliegender Lithiumeinnahme fanden sich nur Frauen. Im Gegensatz zu diesen Gegebenheiten fand sich in der Gruppe der Patienten mit MEN ein annähernd gleiches Geschlechterverhältnis von 0,86:1 (31:36).

4.3.5 Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung

Nach Vornahme der Gruppeneinteilung können die im obigen Kapitel 4.1 *Patientenidentifikation* nach der Art der Vorstellung dargestellten Patienten nun eingeteilt in die drei Gruppen „sporadischer pHPT“, „Lithium-induzierter pHPT“ und „pHPT bei MEN“ dargestellt werden.

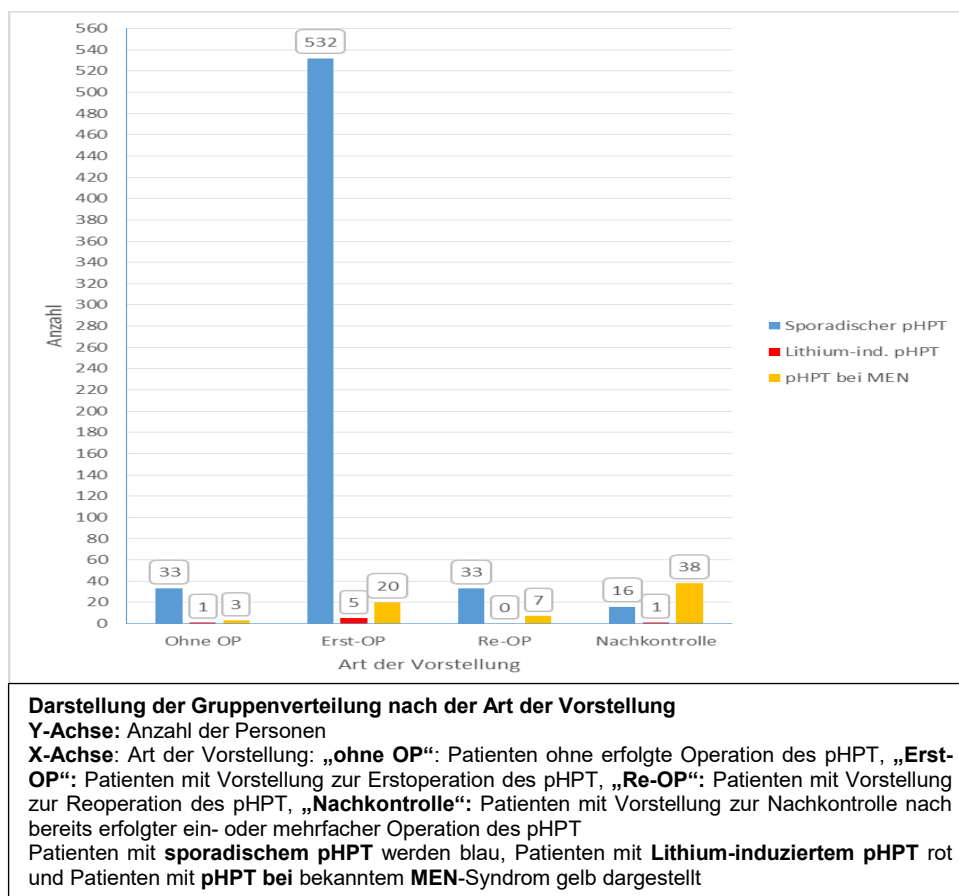
Unter den 37 Patienten, die sich innerhalb des Beobachtungszeitraums mit pHPT vorstellten, ohne dass eine Operation des pHPT erfolgt war, waren 33 Patienten mit sporadischem pHPT, eine Patientin mit Lithium-induziertem pHPT und drei Patienten mit pHPT bei MEN.

Weiterhin fanden sich unter den 557 Patienten mit Vorstellung zur Erstoperationen des pHPT, 532 mit sporadischem pHPT, fünf mit Lithium-induziertem pHPT und 20 Patienten mit pHPT bei MEN.

Unter den 40 Reoperationen bei persistierendem oder rezidivierendem pHPT fanden 33 bei Patienten mit sporadischem pHPT, sieben bei Patienten mit pHPT bei MEN und keine bei Patienten mit Lithium-induziertem pHPT statt. Unter den Nachkontrollen ohne erneute Operation im Beobachtungszeitraum schließlich fanden sich 16 Patienten mit sporadischem pHPT, eine Patientin mit Lithium-induziertem pHPT und 38 Patienten mit pHPT bei MEN.

In Abb. 4 wird die Gruppenverteilung nach Art der Vorstellung dargestellt.

Abb. 4: Gruppenverteilung nach Art der Vorstellung



Bei drei von vier Vorstellungsarten überwog deutlich der Anteil der Patienten mit sporadischem pHPT gegenüber denjenigen mit Lithium-induzierten pHPT. Lediglich in der Gruppe der Nachkontrollen überwog der Anteil der Patienten mit pHPT bei MEN.

4.4 Auswertung der Fragebögen und Knochendichtemessungen

Insgesamt wurden der *Abteilung für Endokrinologie & Diabetologie* des Universitätsklinikums Marburg 280 ausgefüllte Fragebögen übermittelt. Sie wurden gemäß der oben erläuterten Kriterien drei Gruppen zugeteilt:

- 240 ausgefüllte Fragebögen von Patienten mit sporadischem pHPT
- fünf ausgefüllte Fragebögen von Patienten mit Lithium-induziertem pHPT
- 35 ausgefüllte Fragebögen von Patienten mit pHPT bei MEN. Unter Ihnen waren 33 mit einer MEN Typ 1 sowie drei mit MEN Typ 2.

4.4.1 Vorkommen von Erkrankungen weiterer endokriner Organe

Die Patienten erhielten in dem Fragebogen die Möglichkeit, Erkrankungen weiterer hormonbildender Drüsen anzugeben. Hierbei wurde zunächst allgemein nach Erkrankungen hormonbildender Drüsen und anschließend spezifischer nach Tumor- bzw. Karzinomkrankungen von Schilddrüse und Pankreas gefragt.

Wie in *Abb. 5* dargestellt, ergab sich so bei 91 von 280 Patienten (32,5%) die Angabe von Erkrankungen weiterer endokriner Organe. Unter den Patienten mit sporadischem pHPT entsprach der Anteil 23,3% (56 von 240), unter Patienten mit Lithium-induziertem pHPT 40% (zwei von fünf) und unter Patienten mit pHPT bei MEN lag der Anteil bei 94,3% (33 von 35).

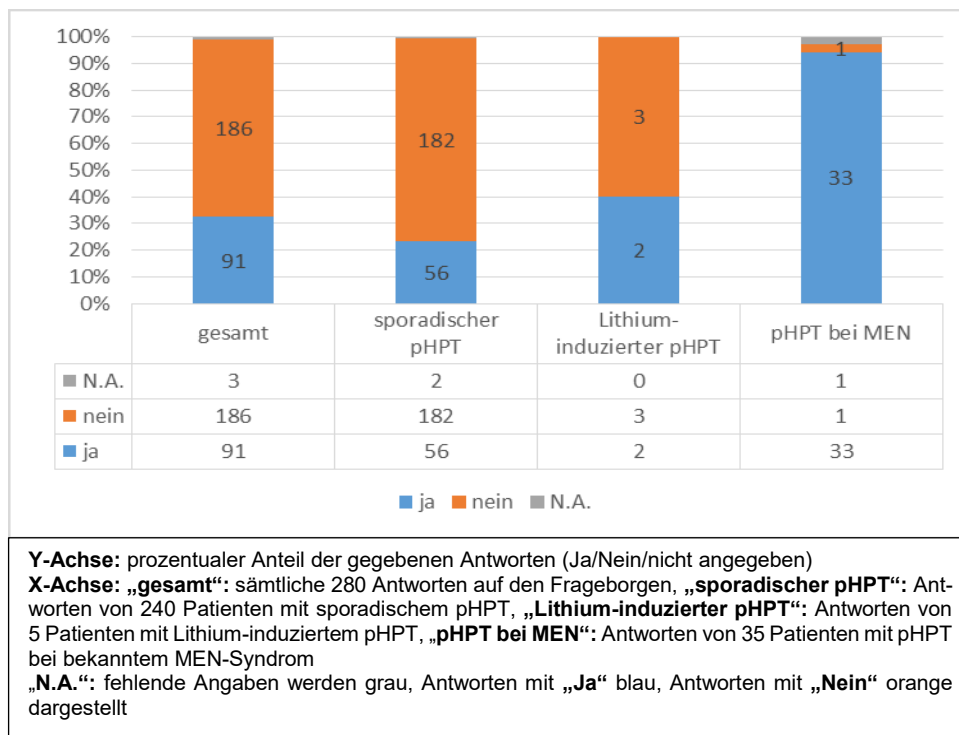
Abb. 5: Erkrankungen hormonbildender Drüsen gemäß Fragebogen (neben pHPT)

Abb. 6 stellt weiter unten die Häufigkeiten der Nennungen erkrankter endokriner Organe nach Gruppen dar. Daraufhin zeigen die Abb. 7: Tumor- oder Krebserkrankungen der Schilddrüse gemäß Fragebogen Abb. 7 und Abb. 8 in welcher Häufigkeit und in welchen prozentualen Anteilen von den Befragten Tumor-/Krebserkrankungen der Schilddrüse bzw. des Pankreas angegeben wurden.

Wie in Abb. 6 dargestellt, waren die am häufigsten genannten erkrankten Drüsen mit 49 Nennungen die Schilddrüse (davon wurde 16 mal das Vorliegen einer Tumor- oder Krebserkrankung der Schilddrüse angegeben) und das Pankreas mit 40 Nennungen (davon wurde 29 mal das Vorliegen einer Tumor- oder Krebserkrankung des Pankreas angegeben). Es folgten die Hypophyse mit 14 Nennungen, die Nebennieren mit fünf Nennungen und schließlich die Gonaden mit einer Nennung.

Erkrankungen der Schilddrüse nannten 16,3% der Patienten mit sporadischem pHPT (39 von 240), 40% der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT (zwei von fünf), sowie 32,0% (acht von 25) der Patienten mit pHPT bei MEN. Wie in Abb. 7 dargestellt, gaben dabei 16 der 280 Patienten (5,7%) Tumor- oder Krebserkrankungen der Schilddrüse an, in der Gruppe der Patienten mit sporadischem pHPT entsprach der Anteil 4,1% (zehn von 240), unter Patienten mit Lithium-induziertem pHPT 20% (einer von fünf) sowie

14,3% unter Patienten mit pHPT bei MEN (fünf von 35). Bei drei der fünf Patienten mit MEN und Angabe einer Tumorerkrankung der Schilddrüse lag gemäß Unterlagen eine MEN2-Erkrankung vor.

Erkrankungen des Pankreas nannten 5% der Patienten mit sporadischem pHPT (zwei von 240), keiner der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT und 80,0 % der Patienten mit pHPT bei MEN (28 von 35). Wie in *Abb. 8* dargestellt gaben 0,4% der Patienten mit sporadischem pHPT (einer von 240) sowie 80,0% der Patienten mit pHPT bei MEN (28 von 35) an, an einer Tumor- oder Krebs-Erkrankung des Pankreas zu leiden. Bei allen 28 bestand eine MEN1-Erkrankung.

Die Angabe von Erkrankungen der Hypophyse fand sich bei 2,1% der Patienten mit sporadischem pHPT (fünf von 240) und 25,7% der Patienten mit pHPT bei MEN (neun von 35). Bei allen neun Patienten mit MEN und Angabe einer Erkrankung der Hypophyse lag gemäß Unterlagen eine MEN Typ 1 Erkrankung vor. Erkrankungen der Nebenniere wurden insgesamt fünfmal angegeben, davon einmal bei einer Patientin mit sporadischem pHPT (0,4%), bei der gemäß Fragebogen und Patientenunterlagen ein von-Hippel-Lindau-Syndrom vorlag. Weiterhin wurde viermal bei Patienten mit pHPT bei MEN (11,4%) eine Erkrankung der Nebennieren angegeben, wobei bei einem der Patienten gemäß Patientenunterlagen eine MEN Typ 2 und bei den restlichen dreien eine MEN1-Erkrankung vorlagen.

Abb. 6: Nennungen erkrankter hormonbildender Drüsen gemäß Fragebogen

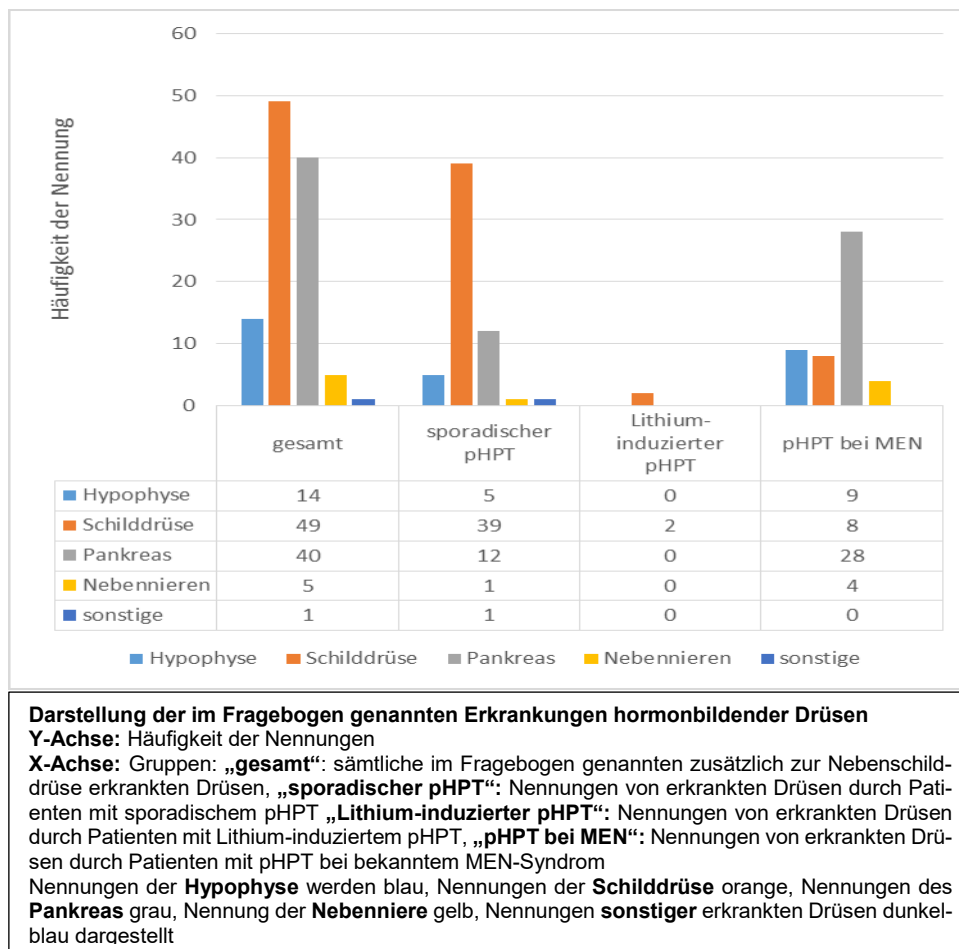


Abb. 7: Tumor- oder Krebserkrankungen der Schilddrüse gemäß Fragebogen

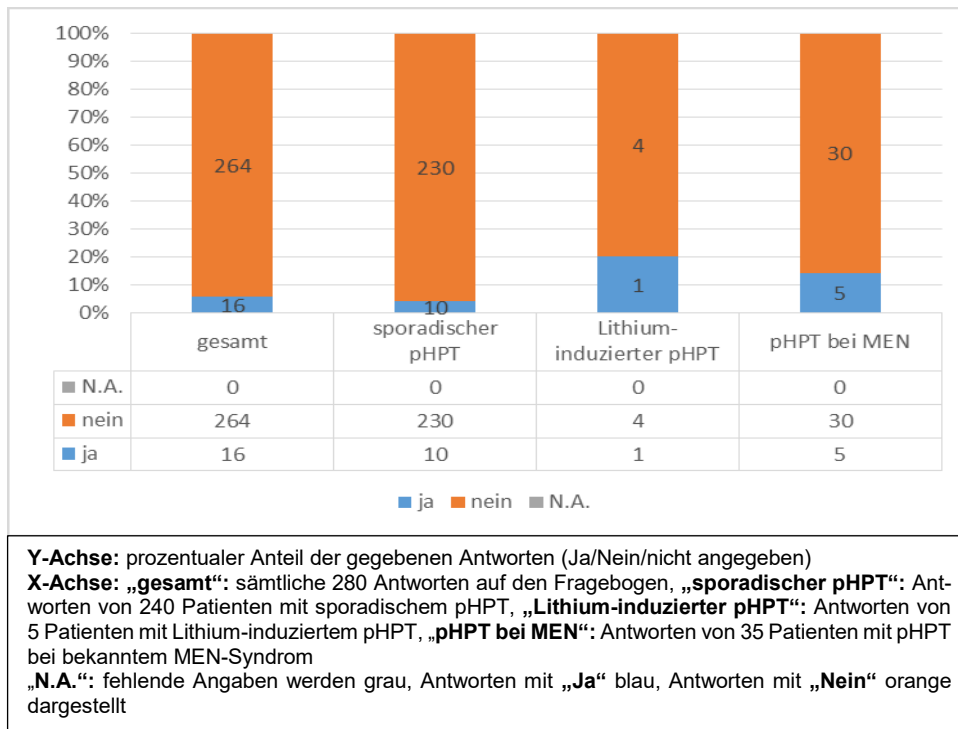
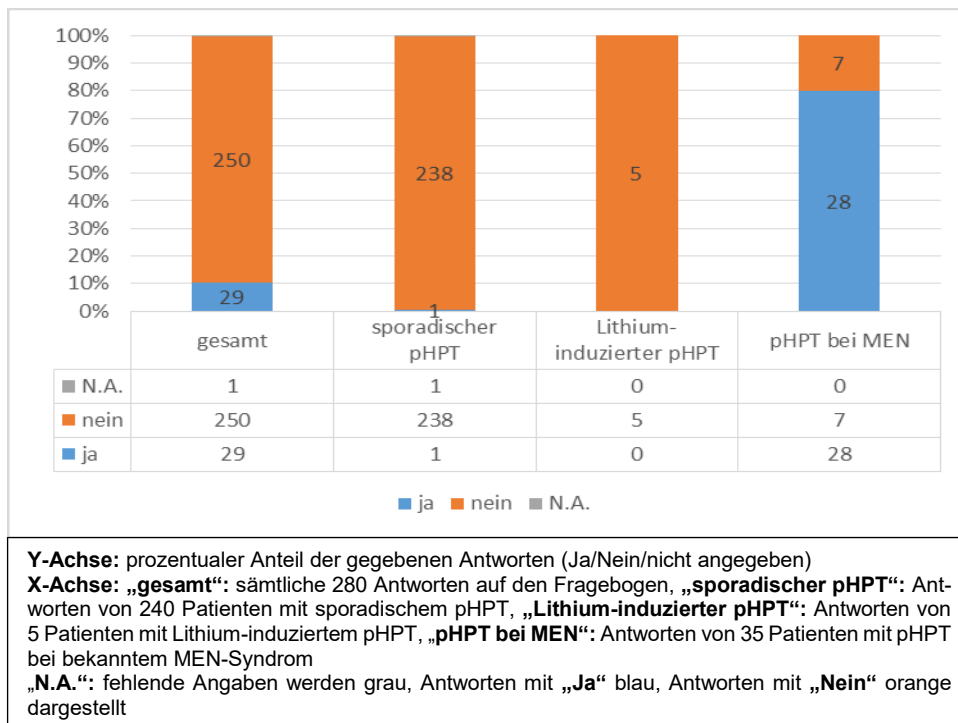


Abb. 8: Tumor- oder Krebserkrankungen der Bauchspeicheldrüse gemäß Fragebogen



Die Angaben bezüglich Tumor- oder Krebserkrankungen der Schilddrüsen und des Pankreas wurden mit den in den Patientenunterlagen dokumentierten Erkrankungen abgeglichen. Bei einem der Patienten mit sporadischem pHPT, der eine Tumorerkrankung der Schilddrüse angab, war in den Patientenunterlagen ein papilläres Schilddrüsenkarzinom dokumentiert. bei sieben weiteren lagen gutartige Pathologien vor (Struma-Erkrankungen, Schilddrüsenautonomie, etc.) oder die Art der Pathologie wurde nicht genauer klassifiziert (Zustand nach Schilddrüsenresektion); bei den beiden restlichen Patienten mit sporadischem pHPT und Angabe eines Schilddrüsentumors war in den Patientenunterlagen keine Schilddrüsenerkrankung dokumentiert. Das von der Patientin mit Lithium-induziertem pHPT angegebene papilläre Schilddrüsenkarzinom ließ sich mit Hilfe der Patientenunterlagen bestätigen. In der MEN-Gruppe waren drei der fünf Schilddrüsentumoren auch in den Patientenunterlagen dokumentiert. Es handelte sich in allen drei Fällen um medulläre Schilddrüsenkarzinome bei MEN2a. Weiterhin war bei einem Patienten mit sporadischem pHPT die angegebene Tumorerkrankung des Pankreas nicht in den Patientenunterlagen dokumentiert, und bei zwei Patienten mit pHPT bei MEN, die im Fragebogen einen Pankreastumor verneinten, lagen gemäß Patientenunterlagen kleine (<10mm) nicht-funktionale endokrinen Pankreastumoren vor.

Unter den 402 Patienten, die keinen Fragebogen beantwortet hatten, waren bei sieben in den Patientenunterlagen Karzinome der Schilddrüse dokumentiert (1,7%). Von ihnen gehörten vier der Gruppe mit sporadischem pHPT und drei der Gruppe mit pHPT bei MEN an. Bei allen 4 Patienten mit sporadischem pHPT lagen papilläre Schilddrüsenkarzinome vor. Unter den Patienten mit pHPT bei MEN handelte es sich in zwei Fällen um ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bei MEN2 sowie in einem Fall um ein papilläres Schilddrüsenkarzinom bei MEN1. Zusammengefasst lagen demnach bei allen in der Studie berücksichtigten MEN2 Patienten medulläre Schilddrüsenkarzinome dokumentiert vor.

Weiterhin fanden sich unter den 402 Patienten ohne ausgefüllten Fragebogen 31 weitere mit dokumentierter Tumor- oder Krebserkrankung des Pankreas (7,7%). 28 der identifizierten 31 Patienten gehörten der Gruppe mit pHPT bei MEN an und die restlichen drei der Gruppe mit sporadischem pHPT. Damit wurden mit Hilfe des Fragebogens und der Patientenunterlagen vier Patienten mit Tumorerkrankungen des Pankreas bei sporadischem pHPT identifiziert (vier von 608), dies entspricht einem Anteil von 0,7%.

4.4.2 Familiäres Vorkommen von Erkrankungen endokriner Organe

Mit Hilfe des Fragebogens sollte eruiert werden, in welcher Häufigkeit bei Patienten mit pHPT auch familiär Erkrankungen von endokrinen Drüsen vorliegen. Hierbei wurde zunächst nach Erkrankungen der Nebenschilddrüse, dann allgemein nach Erkrankungen weiterer hormonbildender Drüsen in der Familie und anschließend spezifischer nach Tumor- bzw. Karzinomerkrankungen von Schilddrüse und Pankreas gefragt.

Die Häufigkeiten der gegebenen Antworten sowie deren prozentuale Anteile an den jeweiligen Gruppen sind in *Abb. 9* dargestellt. Insgesamt gaben 11,1% (31 von 280) an, dass in ihrer Familie Erkrankungen der Nebenschilddrüsen vorkommen, 77,5% (217 von 280) verneinten die Frage und weitere 11,4% gaben an, es nicht zu wissen oder beantworteten die Frage nicht (32 von 280). Alle 31 nannten familiär betroffene Verwandte ersten oder zweiten Grades, davon sieben auch Verwandte höheren Grades. Mit 3,3% (acht von 240) wurde das familiäre Vorkommen von Erkrankungen der Nebenschilddrüsen in der Gruppe der Patienten mit sporadischem pHPT nur selten angegeben. Dem gegenüber standen 65,7% der Patienten mit pHPT bei MEN (23 von 35) und null % der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT.

Abb. 9: Familiäres Vorkommen von Erkrankungen der Nebenschilddrüsen gemäß Fragebogen

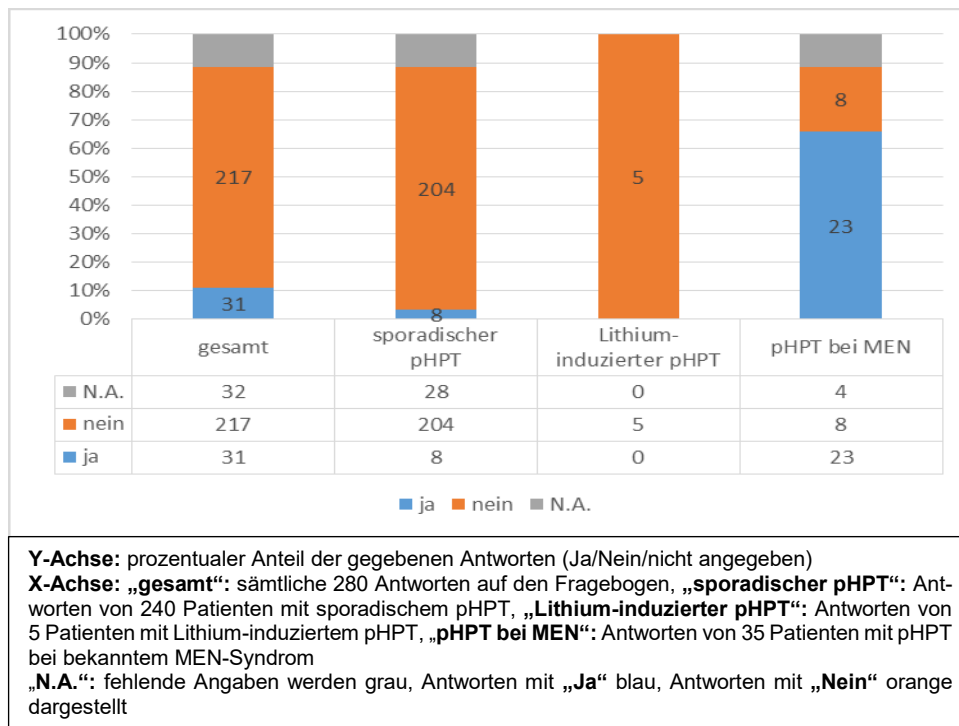
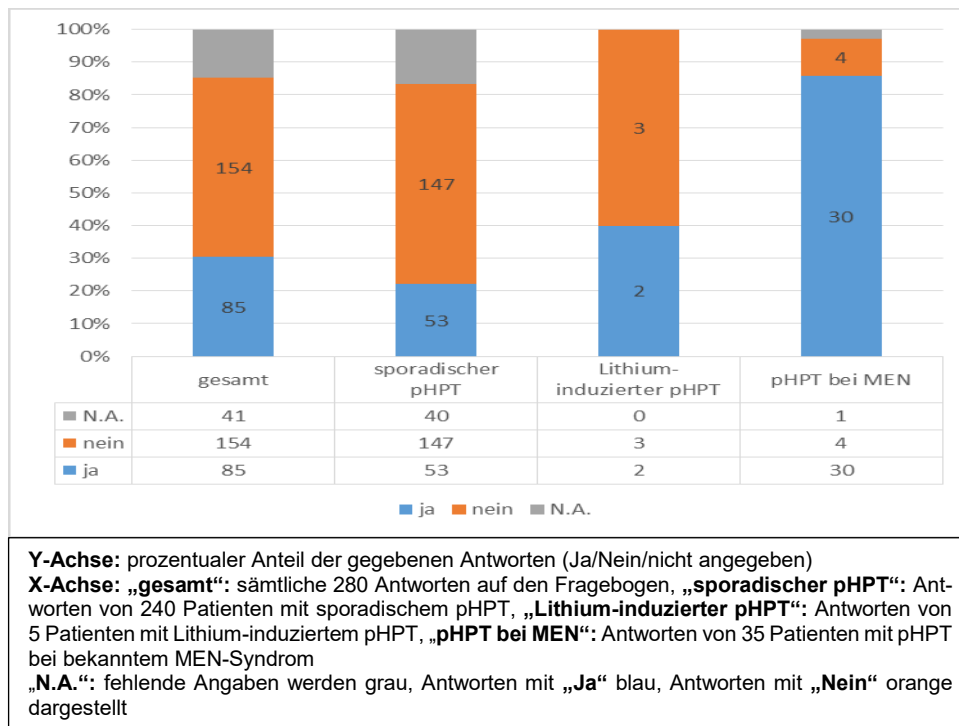


Abb. 10 stellt die Angaben bezüglich des familiären Vorkommens von Erkrankungen hormonbildender Organe dar. Insgesamt gaben 85 Patienten an, dass in ihrer Familie Erkrankungen weiterer endokriner Organe vorkommen (30,3%), weitere 55% (154 von 280) verneinten dies, 14,3% (40 von 278) gaben an, es nicht zu wissen, und einer beantwortete die Frage nicht. Der Anteil der Patienten, die ein familiäres Vorkommen von Erkrankungen endokriner Organe angaben, lag in der Gruppe der Patienten mit sporadischem pHPT bei 22,1% (53 von 240), in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT bei 40% (zwei von fünf) und in der Gruppe mit pHPT bei MEN 85,7% (30 von 35) erwartungsgemäß am höchsten.

Abb. 10: Familiäres Vorkommen von Erkrankungen hormonbildender Drüsen gemäß Fragebogen (neben Erkrankungen der Nebenschilddrüsen)



Wie in *Abb. 11* zu sehen wurden unter den genannten Erkrankungen endokriner Drüsen auch familiär diejenigen der Schilddrüse und des Pankreas am häufigsten angegeben. So nannten 50 Patienten die Schilddrüsen, 44 das Pankreas, zehn die Hypophyse und weitere drei die Nebennieren als betroffenes Organ. Die Angabe der Schilddrüse als betroffenes Organ erfolgte bei Patienten mit sporadischem pHPT in 14,6% der Fälle (35 von 240), bei Patienten mit Lithium-induziertem pHPT in 40% der Fälle (zwei von fünf) und bei Patienten mit pHPT bei MEN in 37,1% der Fälle (13 von 35).

Familiäre Erkrankungen des Pankreas wurden von 44 Patienten angegeben (15,7% von 280), 19 von Ihnen gehörten der Gruppe „sporadischer pHPT“ an (7,9% von 240), keiner Lithium-Gruppe und 25 der MEN-Gruppe (71,4% von 35). Demnach war die Gruppe der Patienten mit MEN die einzige, in der die Anzahl der Nennungen des Pankreas über der der Schilddrüse lag.

Von zehn Personen, die Erkrankungen der Hypophyse in ihrer Familie angaben, lag bei zweien ein sporadischer pHPT (0,8% von 240) und acht ein pHPT bei MEN (22,9% von 35) und keinem ein Lithium-induziertem pHPT vor. Weitere genannte endokrine Organe waren in drei Fällen die Nebennieren, zweimal davon bei Patienten mit pHPT bei MEN

und einmal bei einem Patienten sporadischem pHPT. Eine Nennung der Gonaden erfolgte nicht.

Abb. 11: Nennungen erkrankter hormonbildender Drüsen (familiär) gemäß Fragebogen

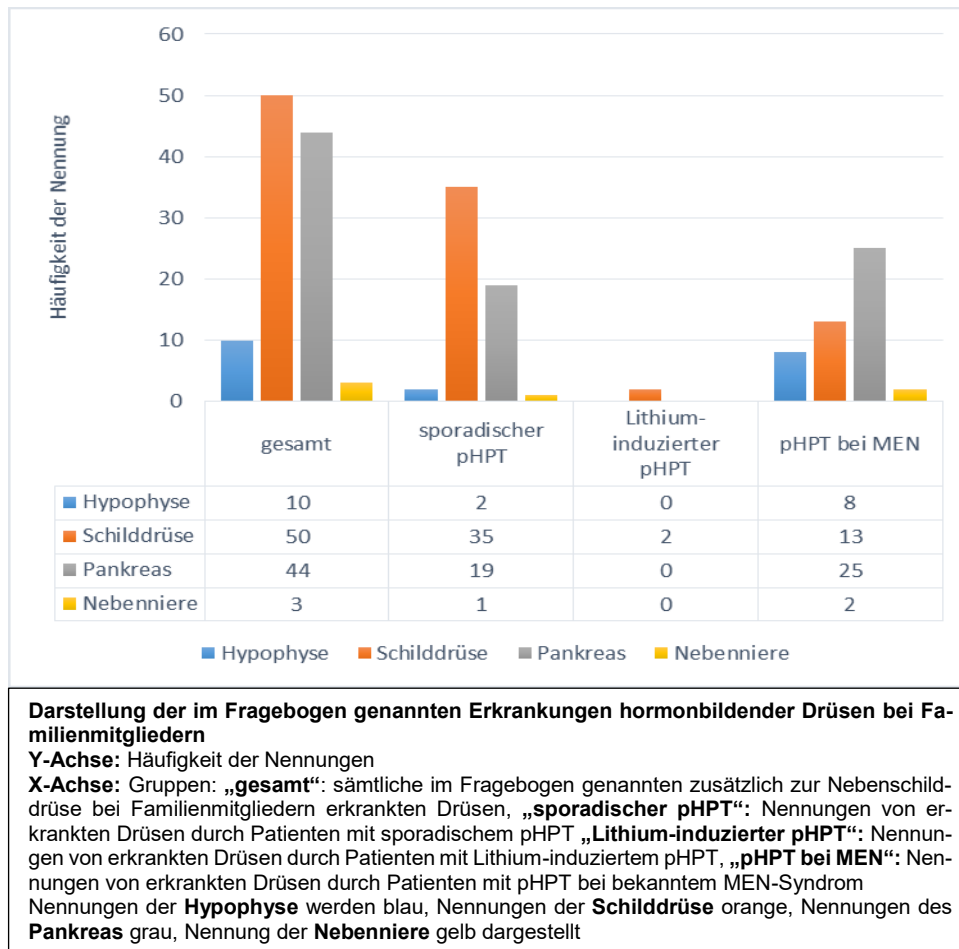
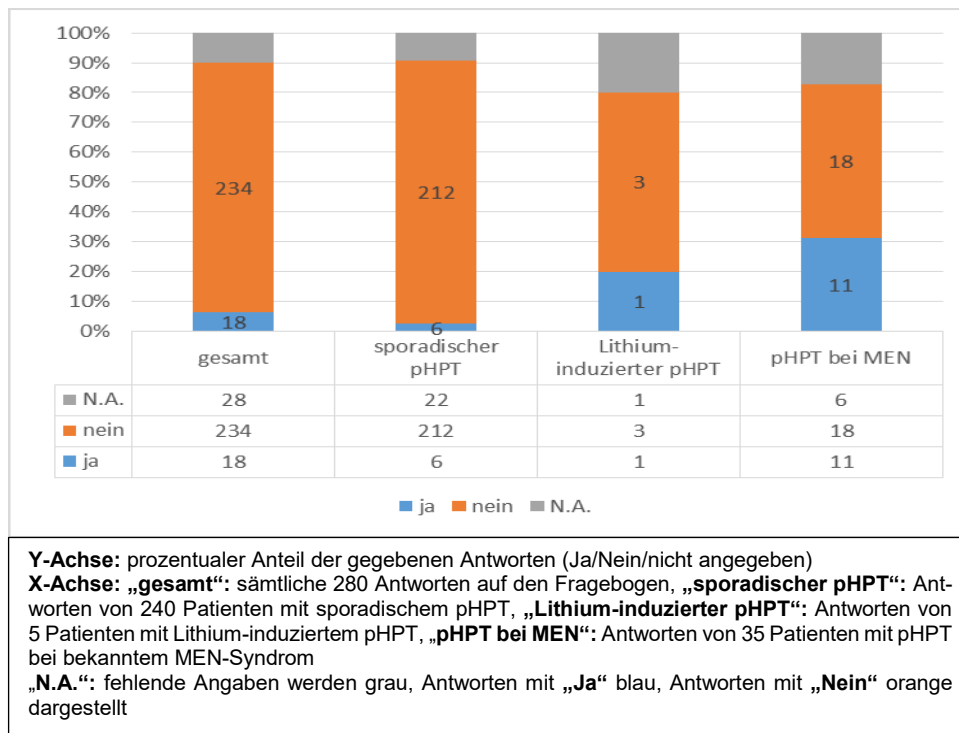


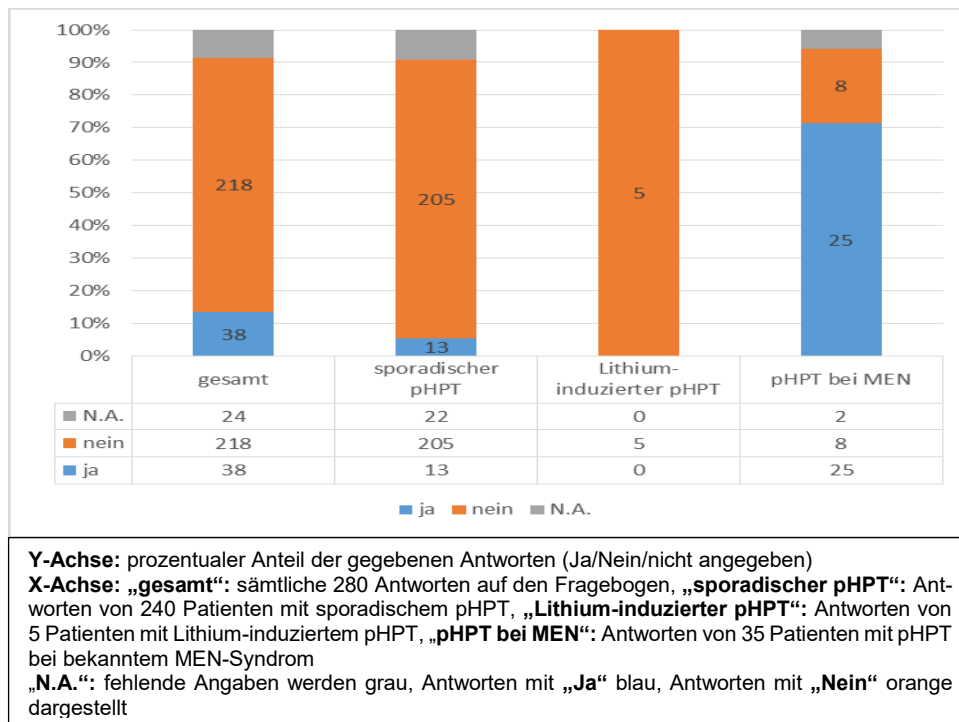
Abb. 12 gibt die Angaben in den Fragebögen bezüglich Tumor- und Krebserkrankungen der Schilddrüse in der Familie wider. Insgesamt bejahten dies 6,4% der Patienten (18 von 280), 83,2% verneinten die Frage (233 von 280), 9,2% gaben an es nicht zu wissen (26 von 280), und 1,1% (drei von 280) beantworteten die Frage nicht. Der Anteil derer, die die Frage mit nach Tumor- bzw. Krebserkrankungen der Schilddrüse in der Familie mit „Ja“ beantworteten, lag bei der Gruppe mit sporadischem pHPT bei 2,5% (sechs von 240), in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT bei 20% (einer von fünf) und in der Gruppe mit pHPT bei MEN bei 31,4% (elf von 35).

Abb. 12: Familiäres Vorkommen von Tumor- oder Krebserkrankungen der Schilddrüse gemäß Fragebogen

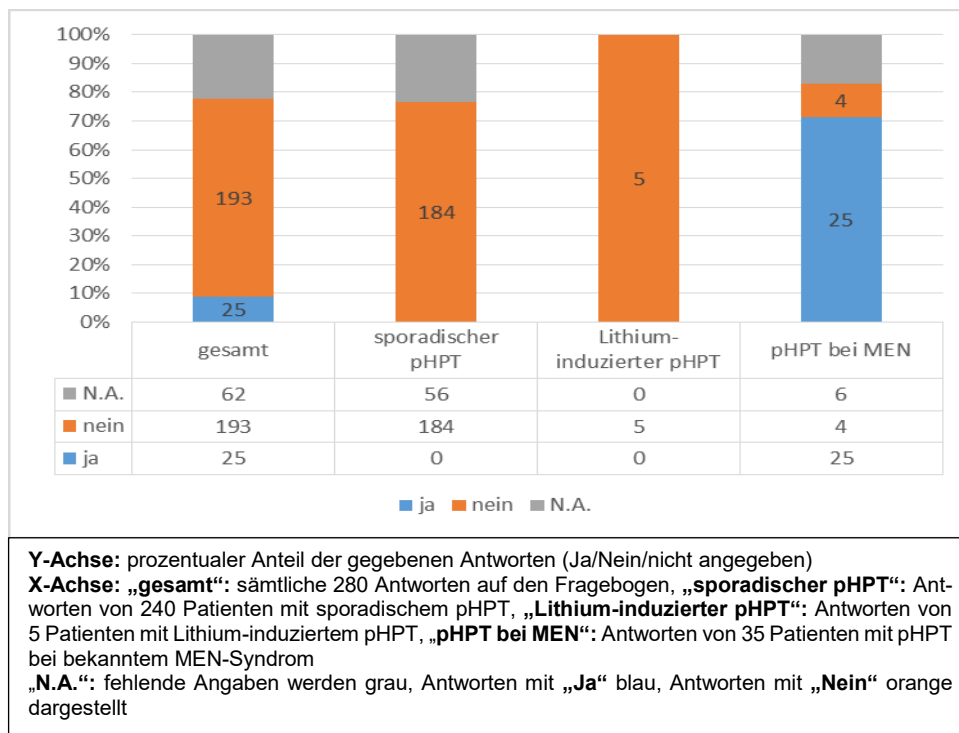


Die Ergebnisse der Frage nach Tumor- und Krebserkrankungen des Pankreas in der Familie werden in *Abb. 13* dargestellt. Insgesamt beantworteten sie 13,6% (38 von 280) mit „Ja“, 77,9% verneinten sie (218 von 280), 7,9% (22 von 280) beantworteten sie mit „weiß ich nicht“ und zweimal wurde sie nicht beantwortet (0,7%). Der Anteil derjenigen, die bei der Frage „Ja“ ankreuzten, lag in der Gruppe mit sporadischem pHPT bei 5,4% (13 von 240) in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT bei 0% und in der Gruppe mit pHPT bei MEN mit 71,4% (25 von 35) deutlich höher.

Abb. 13: Familiäres Vorkommen von Tumor- oder Krebserkrankungen des Pankreas gemäß Fragebogen



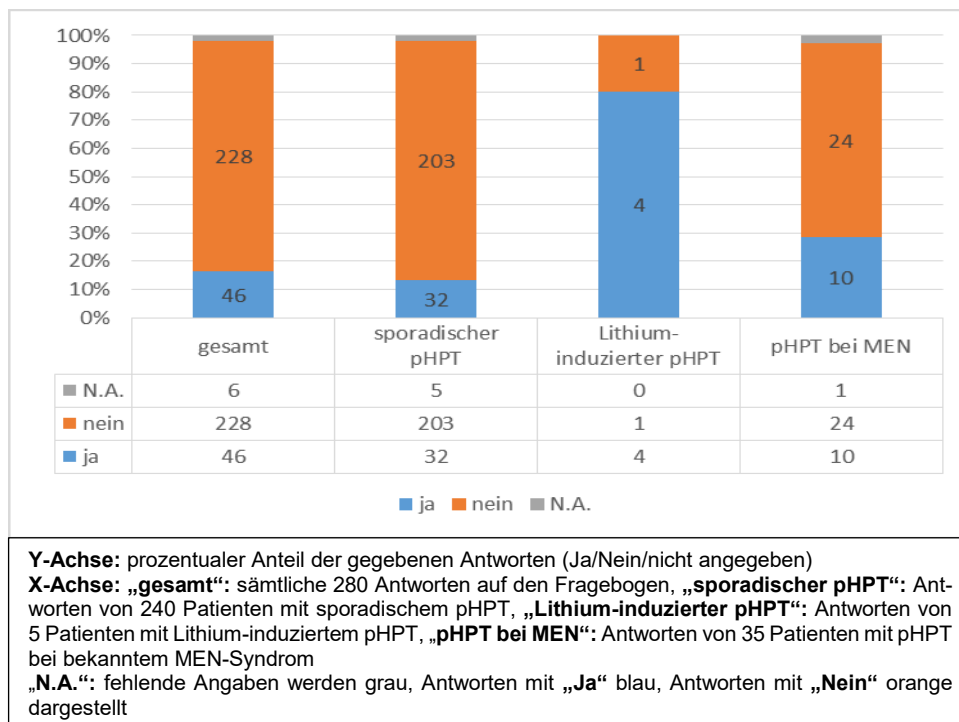
Das familiäre Vorkommen von einer MEN-Erkrankung gemäß Fragebogen wird in *Abb. 14* dargestellt. Dies gaben insgesamt 25 der 280 Patienten als zutreffend an (8,9%), 68,9% (193 von 280) verneinten die Frage, 19,3% (54 von 280) gaben an es nicht zu wissen, und 2,9% (acht von 280) beantworteten die Frage nicht. Sämtliche 25 Patienten, die das Vorkommen einer MEN-Erkrankung bei Verwandten angaben, kamen aus der Gruppe mit pHPT bei MEN. Alle 25 gaben an, Betroffene erst- oder zweitgradige Verwandte zu haben, elf von ihnen auch höhergradige. Damit gaben 71,4% der Patienten mit pHPT bei MEN (25 von 35) das Vorliegen der Erkrankung auch bei anderen Familienmitgliedern an. Vier von ihnen (11,4%) verneinten das Vorliegen bei weiteren Familienmitgliedern, 14,3% (fünf von 35) gaben an es nicht zu wissen, und 2,9% (einer von 35) beantworteten die Frage nicht.

Abb. 14: Familiäres Vorkommen von MEN gemäß Fragebogen

4.4.3 Vorkommen psychischer Erkrankungen und deren ärztliche Behandlung

Ziel der Frage nach gegenwärtigen oder vorangegangenen psychiatrischen Erkrankungen beim Patienten war weniger das Erfragen einer Manifestation des pHPT als das Sammeln von Daten darüber, in welcher Häufigkeit psychische Erkrankungen bei Patienten mit pHPT überhaupt vorkommen. Hinsichtlich des Indikationsbereichs einer Lithiumtherapie ist hierbei insbesondere die Häufigkeit des Vorkommens von depressiven und manisch-depressiven Erkrankungen zu beachten.

Wie in Abb. 15 dargestellt, gaben 16,4% (46 von 280) Patienten an, bereits an einer psychischen Erkrankung gelitten zu haben oder zu leiden. Weitere 81,4% (228 von 280) verneinten die Frage, und 2,14% (sechs von 280) beantworteten sie nicht. Unter den Patienten mit sporadischem pHPT lag der Anteil der Patienten, die die Frage mit „Ja“ beantworteten, bei 13,3% (32 von 240). Unter denjenigen mit Lithium-induziertem pHPT gaben 80% eine psychische Erkrankung an (vier von fünf). In der MEN-Gruppe schließlich lag der Anteil bei 28,6% (zehn von 35).

Abb. 15: Vorkommen psychischer Erkrankungen gemäß Fragebogen

Unter den 46 Personen, die eine psychische Erkrankung angaben, war die mit Abstand am häufigsten genannte psychische Erkrankung mit 39 Nennungen die Depression. Das entspricht 84,7% (39 von 46) der Personen, die eine psychische Erkrankung nannten, und 13,9% aller ausgefüllten Fragebögen (39 von 280). Davon wurde in drei Fällen zusätzlich Angst- oder Panikstörungen genannt, in einem Fall zusätzlich Angst-, Panikstörungen-, soziale Phobie und ein psychovegetatives Erschöpfungssyndrom und in einem weiteren Fall neben der depressiven auch eine manisch-depressive Erkrankung. Unter den sieben verbliebenen Patienten wurde einmal das Vorliegen einer Schizophrenie angegeben, drei gaben eine Angst- oder Panikstörung an, eine Person nannte eine post-traumatische Belastungsstörung, und zwei nannten die Art der psychischen Erkrankung nicht. Von den 46 Patienten, die eine psychische Erkrankung angaben, bestätigten 91,3% (42 von 46), deshalb bereits in ärztlicher Behandlung gewesen zu sein (Hausarzt und/oder Psychiater).

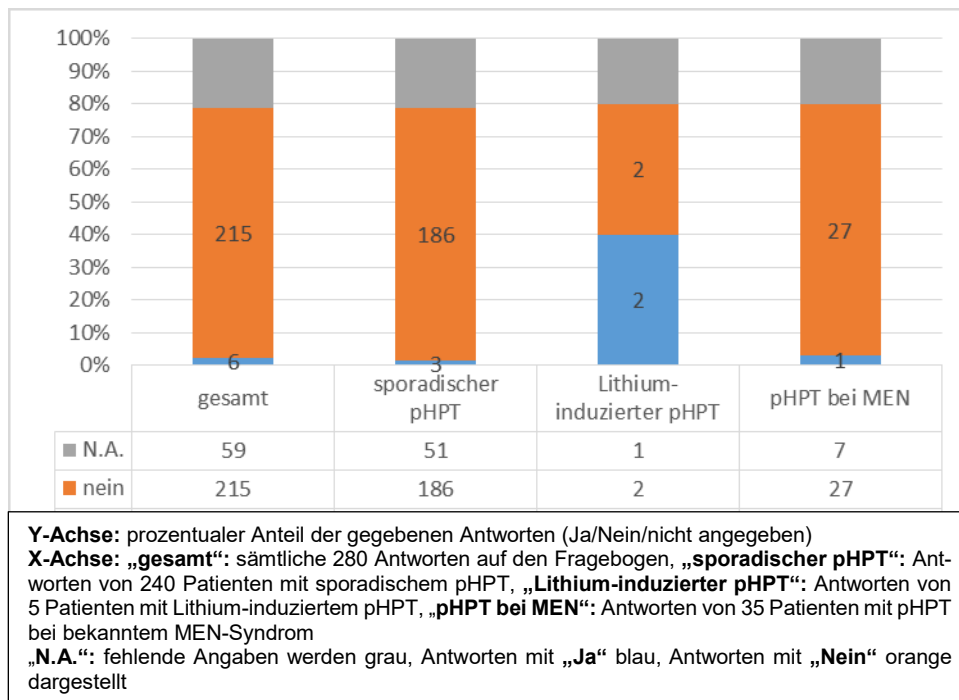
Sofern von einem Patienten kein Fragebogen vorlag, wurde das Vorliegen einer psychischen Erkrankung anhand der Patientenunterlagen erhoben. So konnten unter denjenigen, die den Fragebogen nicht ausgefüllt haben, 24 Patienten identifiziert werden, bei

denen gemäß der in den Patientenunterlagen gelisteten Diagnosen eine psychische Erkrankung vorlag. Das entspricht einem Anteil von 5,96% (24 von 402 Patienten ohne ausgefüllten Fragebogen).

4.4.4 Häufigkeit der Lithumanamnese bei Patienten mit pHPT

Unter der Annahme, dass bei Patienten mit pHPT die Anamnese einer zurückliegenden oder gegenwärtigen Lithiummedikation häufig nicht erfolgt, wurde erfragt, ob der/die Patient/in im Zuge der Therapie des pHPT jemals nach einer vorangegangenen Lithiummedikation gefragt wurde. Abb. 16 stellt dar, wie häufig eine erfolgte Lithumanamnese in den Einzelgruppen angegeben wurde. 2,14% (sechs von 280) der Gesamtgruppe bejahten die Frage. Weitere 76,79% verneinten einen erfolgten Lithumanamnese (215 von 280), 20,36% (57 von 280) gaben an, es nicht zu wissen, und zwei beantworteten die Frage nicht. Drei der Patienten, die die Frage mit „Ja“ beantworteten, kamen aus der Gruppe mit sporadischem pHPT, zwei aus der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT und einer aus der Gruppe mit pHPT bei MEN. Damit lag der Anteil, der die Frage mit „Ja“ beantwortete, in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT mit 40% (zwei von fünf) am höchsten. Es zeigten sich vergleichsweise hohe Anteile an „weiß ich nicht“-Angaben.

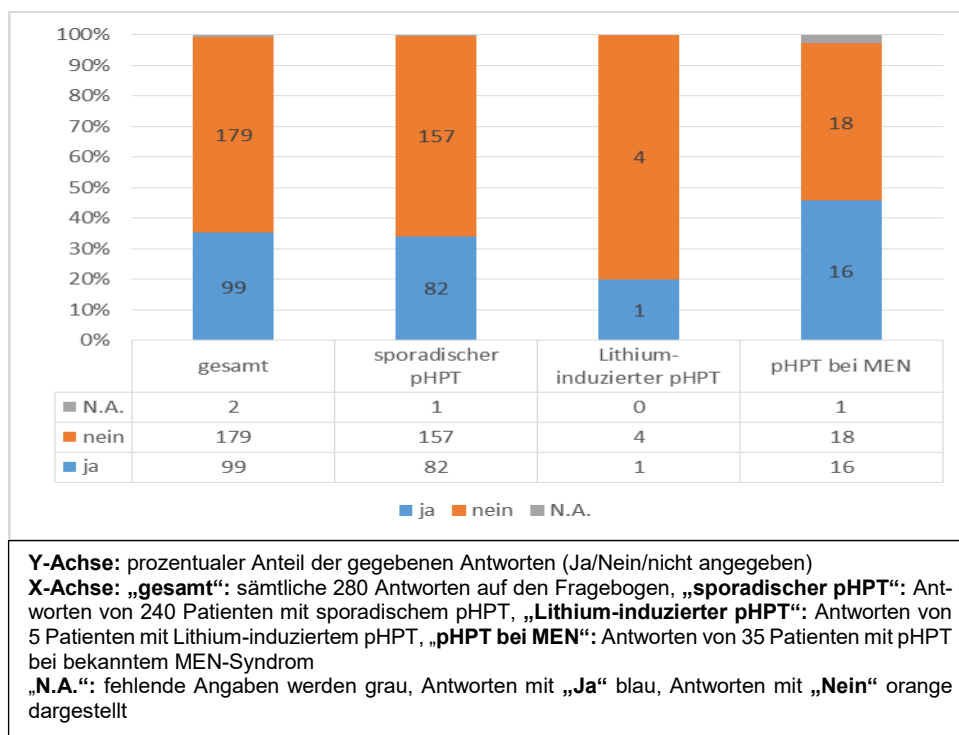
Abb. 16: Häufigkeit einer erfolgten Lithumanamnese gemäß Fragebogen



4.4.5 Klinische Manifestationen des pHPT – Nieren

Im Fragebogen konnten die Patienten in drei aufeinanderfolgenden Teilfragen ankreuzen, ob bei Ihnen jemals eine Verkalkung im Bereich der Niere(n), Nierensteine oder Nierenkoliken vorlagen. Vereinfachend wurden die drei Teilfragen in der Auswertung zusammengefasst und mit „Ja“ bzw. zutreffend bewertet, sobald mind. einer der drei Teilfragen mit „Ja“ beantwortet wurde. Sie wurden mit „Nein“ bzw. nicht zutreffend bewertet, sofern keine der drei Teilfragen mit „Ja“ beantwortet wurde. Die Ergebnisse der Auswertung der Frage sind in *Abb. 17* dargestellt. Insgesamt gaben 35,4% der Patienten (99 von 280) an, bereits an mindestens einer der drei Erkrankungen gelitten zu haben, 63,9% (179 von 280) beantworteten keine der drei Fragen mit „Ja“ und zwei beantworteten keine der drei Fragen. Unter den Patienten mit sporadischen pHPT lag der Anteil derer, die eine Nierenverkalkung, Nierensteine oder Nierenkolik angaben, bei 34,1% (82 von 240), unter den Patienten mit Lithium-induziertem pHPT bei 20% (einer von fünf) und unter den Patienten mit pHPT bei MEN bei 45,7% (16 von 35). Im exakten Test nach Fisher ergab sich mit einem p-Wert von 0,163 kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Angaben einer Nierenmanifestation zwischen den drei Gruppen.

Abb. 17: Nephrolithiasis/Nephrokalzinose/Nierenkoliken gemäß Fragebogen

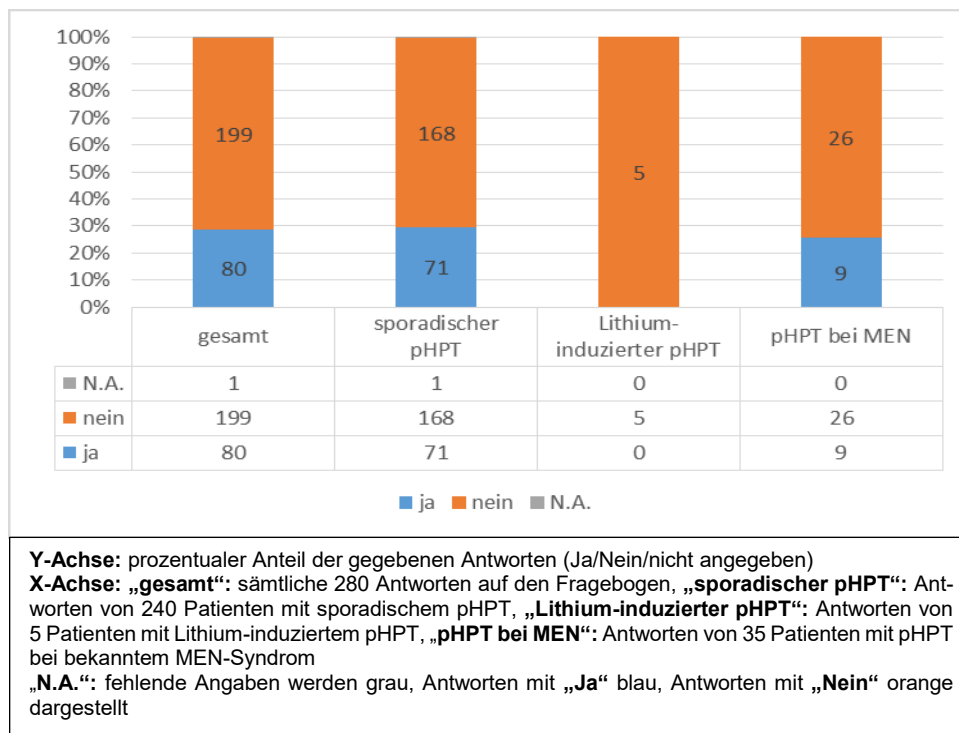


Unter den verbleibenden Patienten die den Fragebogen nicht beantwortet hatten, war in 85 Fällen eine der drei Manifestationen (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose oder Nierenkoliken) in den Patientenunterlagen dokumentiert, was einem Anteil von 21,1% entspricht (85 von 402).

4.4.6 Klinische Manifestationen des pHPT – Skelettsystem

Um einen Einblick darüber zu erhalten, wie häufig mögliche Knochenmanifestationen bei pHPT vorkommen, konnten die Patienten in einer Frage ankreuzen, ob bei ihnen jemals Frakturen auftraten. Wie in *Abb. 18* gezeigt, kreuzten insgesamt 28,6% der Patienten die Frage mit „Ja“ an (80 von 280), weitere 71,1% (199 von 280) verneinten, und ein Patient beantwortete die Frage nicht. Unter den Patienten mit sporadischem pHPT lag der Anteil derer, die die Frage mit „Ja“ beantworteten, bei 29,6% (71 von 240). Keine der Patientinnen mit Lithium-induziertem pHPT gab das Vorkommen von Frakturen an. In der MEN-Gruppe lag der Anteil bei 25,7% (neun von 35).

Abb.18: Vorkommen von Frakturen gemäß Fragebogen

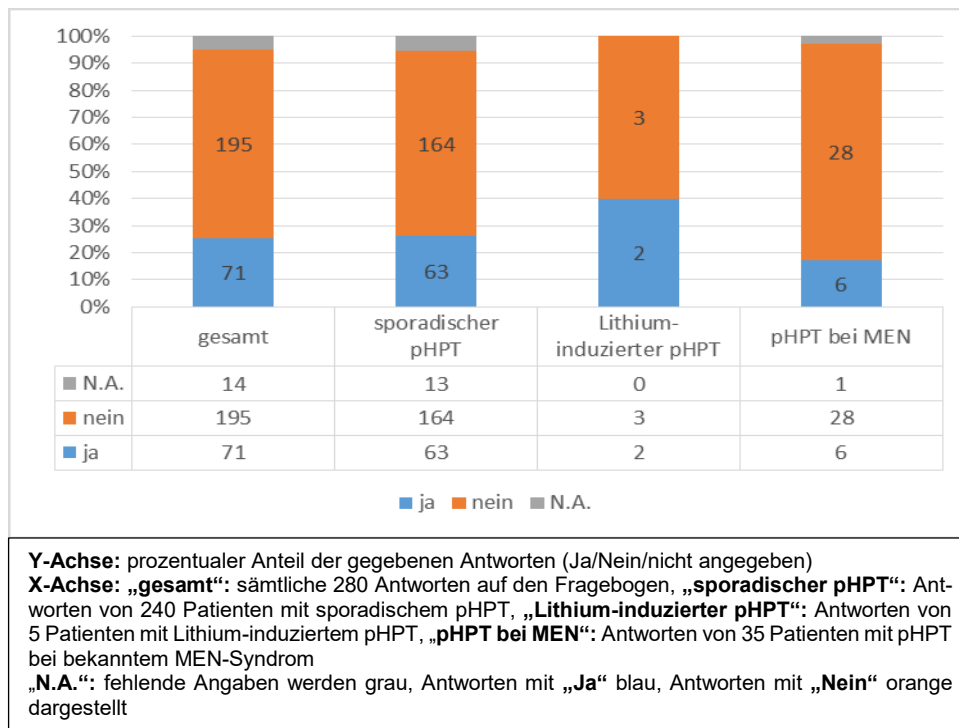


Die Patienten wurden im Fragebogen gebeten, nähere Angaben zu Ursache und Zeitpunkt der Fraktur anzugeben. Dies erfolgte mit dem Ziel, Hinweise auf das mögliche

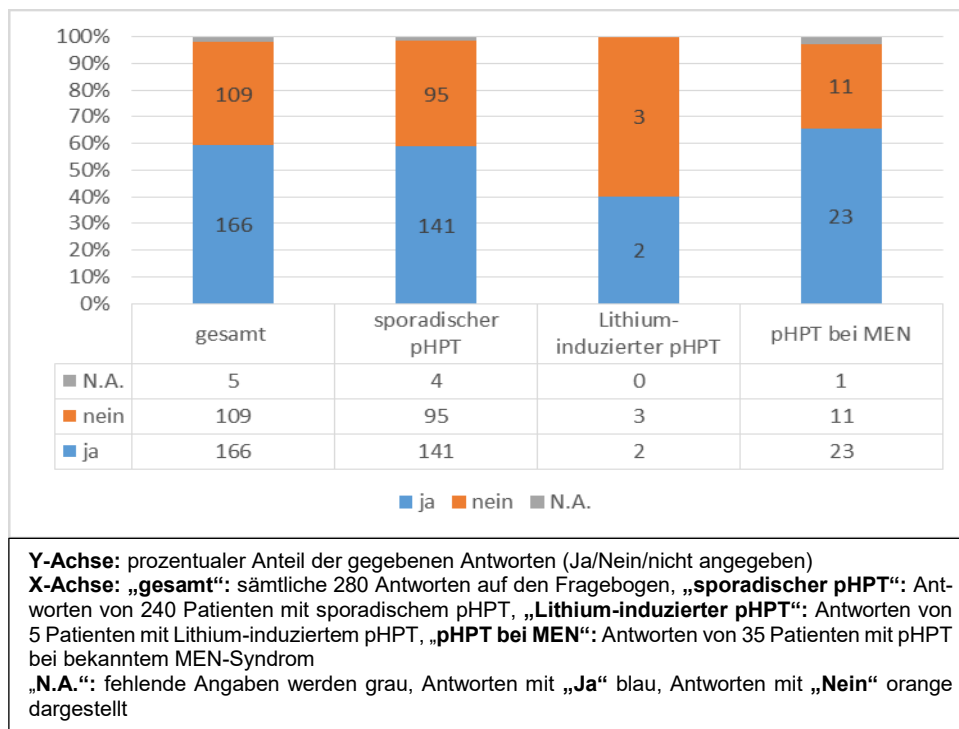
Vorliegen einer manifesten Osteoporose zu erhalten. Bei häufig unzureichenden Angaben und damit ungenügender Beurteilbarkeit wurde von einer weitergehenden Auswertung aber abgesehen.

Weiterhin wurde in dem Fragebogen erfragt, ob bei dem Patienten eine Osteoporose bekannt ist. Die Ergebnisse der Frage werden in *Abb. 19* wiedergegeben. Die Frage wurde von insgesamt 25,4% der Patienten mit „Ja“ beantwortet (71 von 280). 69,6% (195 von 280) beantworteten die Frage mit „Nein“, und weitere 5,0% (14 von 280) machten keine Angabe. Unter Patienten mit sporadischem pHPT lag der Anteil derer, die eine Osteoporose angaben, bei 26,3% (63 von 240), unter Patienten mit Lithium-induziertem pHPT bei 40% (zwei von fünf) und unter Patienten mit pHPT bei MEN bei 17,1% (sechs von 35).

Abb.19: Osteoporose gemäß Fragebogen

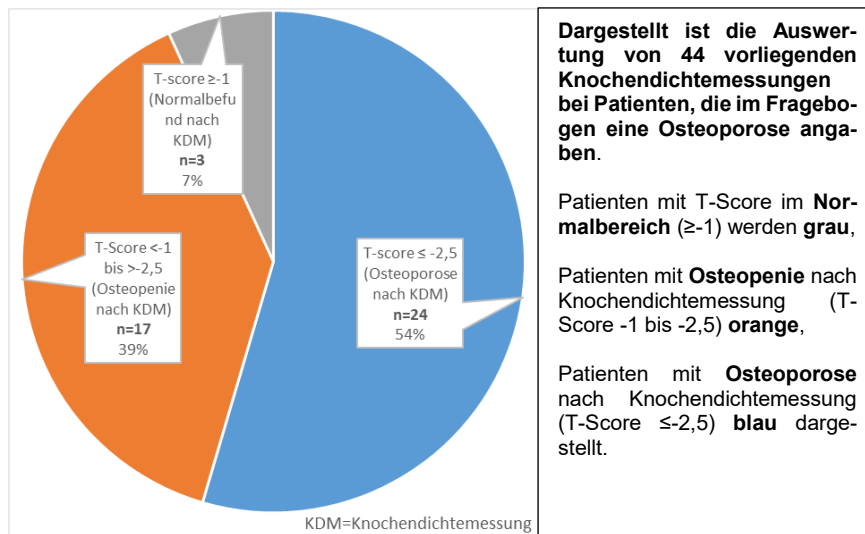


Darüber hinaus machten, wie in *Abb. 20* dargestellt, von allen 280 Patienten 59,3% (166 von 280) der Patienten die Angabe, dass bei Ihnen bereits eine Knochendichtemessung erfolgt sei, weitere 38,9% (109 von 280) verneinten dies. In der Gruppe mit sporadischem pHPT lag der Anteil derer, die die Frage mit „Ja“ beantworten bei 58,8% (140 von 240), in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT bei 40,0% (zwei von fünf) und unter Patienten mit pHPT bei MEN bei 65,7% (23 von 35).

Abb. 20: Erfolgte Knochendichtemessung gemäß Fragebogen

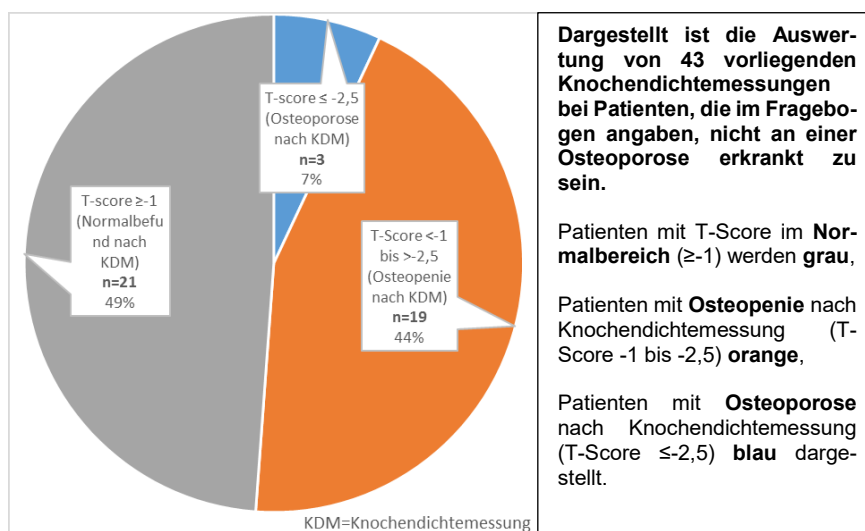
Bei 91 der 280 Patienten mit beantwortetem Fragebogen lag auch der Befund mindestens einer Knochendichtemessung zur Beurteilung vor (entweder vom Patienten zugesendet oder in den Patientenunterlagen). Das Vorgehen in der Erhebung und Beurteilung der Ergebnisse der Knochendichtemessung wird im Abschnitt 3.4.1 *Analyse vorliegender Befunde von Knochendichtemessungen* erläutert. Die Ergebnisse der Knochendichtemessungen wurden mit den Angaben bezüglich des Vorliegens einer Osteoporose im Fragebogen verglichen. Es lagen 43 Knochendichtemessungen von Personen vor, die die Frage mit „Nein“ beantworteten, 44 von Personen, die sie mit „Ja“ beantworteten und vier von Personen, die keine Angabe im Fragebogen machten. Die Angaben bezüglich des Vorliegens einer Osteoporose und die Ergebnisse der Auswertung der Knochendichtemessungen divergierten teilweise erheblich und sollen in den beiden folgenden Abbildungen dargestellt werden. In Abb. 21 sind für alle Patienten, die im Fragebogen das Vorliegen einer Osteoporose angaben und bei denen eine Knochendichtemessung zur Beurteilung vorlag, die Ergebnisse der vorliegenden Knochendichtemessungen dargestellt.

Abb. 21: Befunde der Knochendichtemessungen bei Patienten mit Osteoporose gemäß Fragebogen



Insgesamt lagen von 43 der 195 Patienten, die im Fragebogen eine Osteoporose verneinten der Befund einer Knochendichtemessung vor. Diese wurde ebenfalls nach den WHO-Kriterien (s. *Tabelle 1*) in die drei Kategorien „Normalbefund“, „Osteopenie“ und „Osteoporose“ aufgeteilt und in *Abb.22* dargestellt.

Abb.22: Befunde der Knochendichtemessungen bei Patienten ohne Osteoporose gemäß Fragebogen

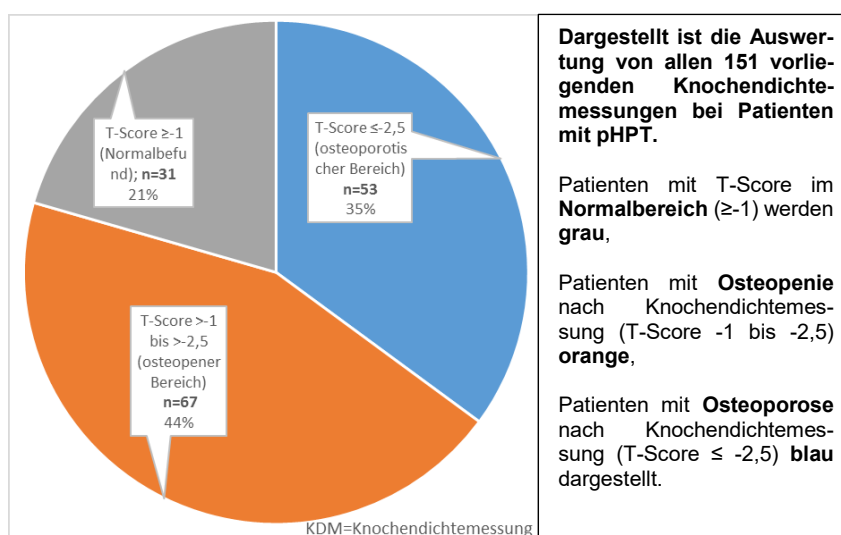


Die beiden Diagramme sollen die Divergenz zwischen Befunden der Knochendichtemessungen und den Angaben im Fragebogen verdeutlichen. Insbesondere konnte anhand der Fragebögen das Vorliegen einer Osteopenie nicht beurteilt werden. Um eine höhere Zuverlässigkeit, der gesammelten Daten zu gewährleisten wurden zur Beurteilung des Vorkommens von Osteoporose unter Patienten mit pHPT nur die objektivierbaren Befunde aus Knochendichtemessungen berücksichtigt. Dies erfolgte unabhängig vom Vorliegen oder Nicht-Vorliegen der entsprechenden Patientenfragebögen. Die Ergebnisse werden im folgenden Unterkapitel 4.4.6.1 erläutert.

4.4.6.1 Ergebnisse der vorliegenden Knochendichtemessungen

Insgesamt lagen von 151 der 682 Patienten Befunde von Knochendichtemessungen vor. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der erhobenen Messung betrug 60,1 Jahre bei einer Standardabweichung von $\pm 14,2$ und einem Median von 62 Jahren. Zunächst wurden die Vorhandenen Daten nach T-Score und WHO-Definition der Osteoporose (s. *Tabelle 1*) beurteilt. In einem zweiten Schritt erfolgte die Beurteilung nach Z-Score. Genaue Angaben zum diesbezüglichen Vorgehen finden sich im Abschnitt 3.4.1 *Analyse vorliegender Befunde von Knochendichtemessungen*. Abb.23 zeigt das sich aus den vorhandenen Knochendichtemessungen ergebende Bild.

Abb.23: Knochendichtemessungen gesamt – Auswertung nach T-Score (prozentual)

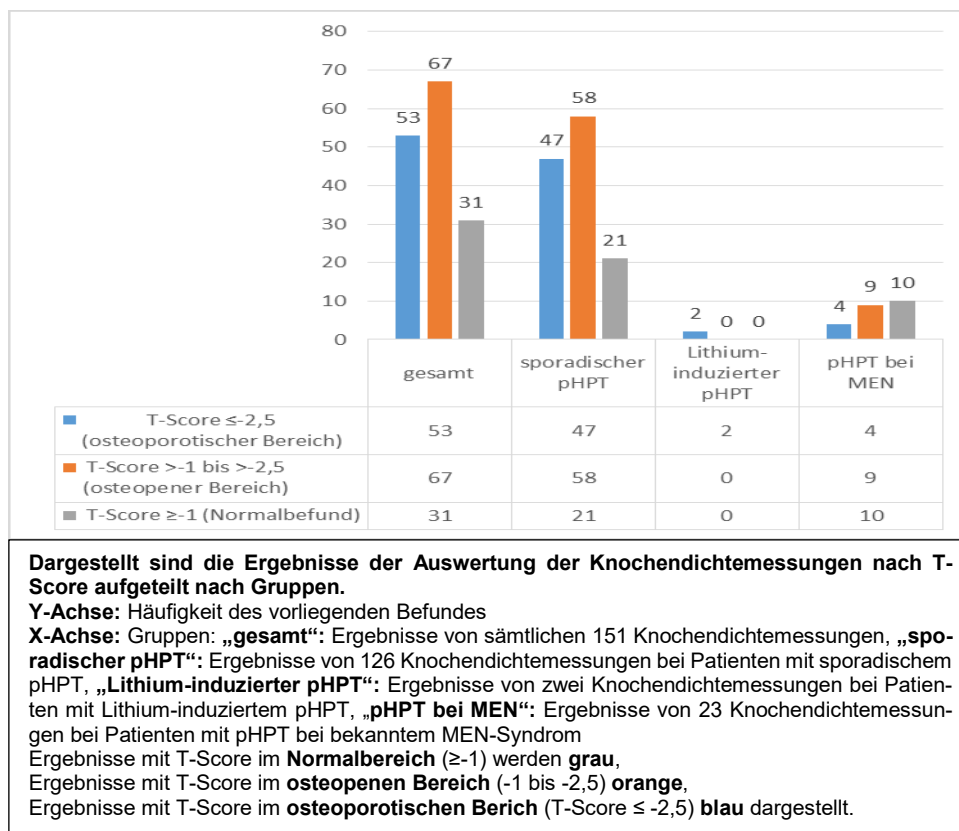


Bei 21% der erhobenen 151 Knochendichtemessungen ergab sich ein Normalbefund nach T-Score. Der Anteil der Messungen mit T-Scores im osteoporotischen Bereich lag

bei 35% und der Anteil von Messungen mit T-Scores im osteopenen Bereich bei 44%. Das mittlere Alter unter Patienten mit Osteoporose lag zum Zeitpunkt der Messung bei 67,1 Jahren (SD \pm 9,66; Med. 67; Min. 44; Max. 83). Das mittlere Alter der Patienten mit mindestens einem T-Score im osteopenen Bereich lag bei 58,4 Jahren (SD \pm 13,99; Med. 61; Min. 20 und Max. 80). Bei Patienten mit Normalbefund in der Knochendichtemessung lag das mittlere Alter bei 51,7 Jahren (SD \pm 15,91; Med. 50; Min. 19; Max. 83).

Abb. 24 stellt die Ergebnisse der Auswertung der vorliegenden Knochendichtemessungen aufgeteilt in die drei Gruppen mit sporadischem pHPT, Lithium-induziertem pHPT und pHPT bei MEN in absoluten Zahlen dar.

Abb. 24: Knochendichtemessungen – Auswertung nach T-Score (absolut)



Wie aus Abb. 24: Knochendichtemessungen – Auswertung nach T-Score (absolut) ersichtlich lag der Anteil der Knochendichtemessungen mit mindestens einem T-Score $\leq -2,5$ in der Gruppe der Patienten mit sporadischem pHPT bei 37,3% (47 von 126) und derjenige mit T-Scores im osteopenen Bereich bei 46,0% (58 von 126). Normalbefunde lagen in 16,7% (21 von 126) vor. Das mittlere Alter bei Knochendichtemessung lag in dieser Gruppe bei 62,3 Jahren (SD \pm 12,61; Med. 64,5; Min. 20 und Max. 83). Insgesamt

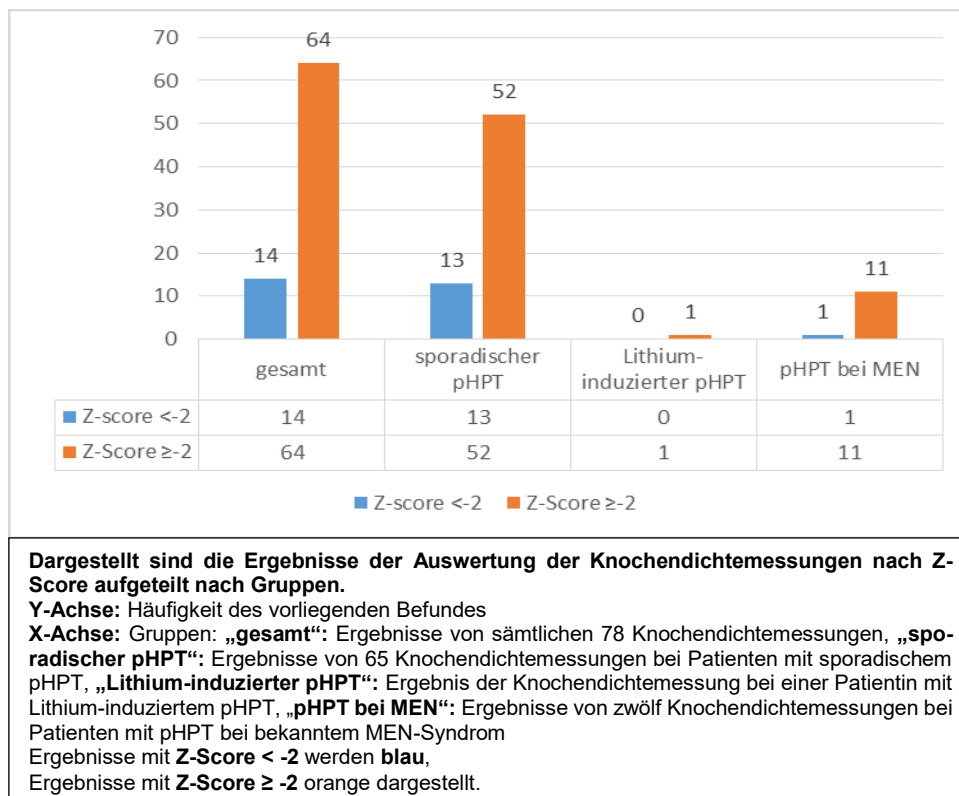
lagen in 20,1% der Patienten mit sporadischem pHPT (126 von 608) die Befunde einer Knochendichtemessung vor.

Unter den Patienten mit Lithium-induziertem pHPT war nur bei zweien der Befund einer Knochendichtemessung vorhanden. Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Messung beide 75 Jahre alt und es lag bei beiden eine Osteoporose vor. Damit lag bei 28,6% (zwei von sieben) der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT der Befund einer KDM vor.

Unter Patienten mit pHPT bei MEN schließlich lag der Anteil der Befunde im osteoporotischen Bereich bei 17,3% (vier von 23), derjenige im osteopenen Bereich 39,1% (neun von 23) und Normalbefunde lagen in 43,5% der Fälle vor (zehn von 23). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Messung lag in dieser Gruppe bei 46,7 Jahren (SD $\pm 15,4$; Med. 43; Min. 19; Max. 76). Insgesamt lag von 34,3% der Patienten mit pHPT bei MEN der Befund einer Knochendichtemessung vor (23 von 67).

Häufig fehlte in den vorhandenen Befunden von Knochendichtemessungen die Angabe eines Z-Scores. Er stand nur in 78 Fällen zur Beurteilung der Knochendichte zur Verfügung. Darunter waren 65 Fälle mit sporadischem pHPT, ein Fall von Lithium-induziertem pHPT und 12 Fälle von pHPT bei MEN. Abb. 25 stellt die Ergebnisse der Beurteilung nach Z-Score aufgeteilt nach Gruppen dar.

Abb. 25: Knochendichtemessungen – Auswertung nach Z-Score (absolut)



In insgesamt 64 Fällen lagen sämtliche bei dem Patienten gemessenen Z-Scores ≥ -2 . Das mittlere Alter dieser Patienten lag zum Zeitpunkt der Messung bei 61,4 Jahren (SD $\pm 13,84$; Med. 65; Min. 26; Max. 83). In den restlichen 14 Fällen lag mindestens ein Z-Score < -2 vor und das mittlere Alter bei der Messung lag bei 60,2 Jahren (SD $\pm 12,0$; Med. 61; Min. 40; Max. 80).

In der Gruppe der Patienten mit sporadischem pHPT lagen 25% (13 von 52) der vorhandenen Fälle der Z-Score < -2 . In den restlichen 75% (39 von 52) lagen alle vorhandenen Z-Scores ≥ -2 . Das mittlere Alter der 52 Patienten mit sporadischem pHPT lag zum Zeitpunkt der Messung bei 63,1 Jahren (SD $\pm 12,7$; Med. 66; Min. 26; Max. 83).

In der Gruppe der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT lag der Z-Score der vorhandenen Messung bei ≥ -2 und die Patientin war zum Zeitpunkt der Messung 75 Jahre alt.

Unter Patienten mit pHPT bei MEN lag in 8,3% der Messungen ein Z-Score < -2 vor (einer von zwölf), in 91,7% der Messungen lagen die Z-Scores bei ≥ -2 (11 von 12). Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Messung im Mittel 49,8 Jahre alt (SD $\pm 12,1$; Med. 49,5; Min. 35; Max. 71).

4.4.7 Therapie, Rezidiv und Persistenz des pHPT: Vergleich der Angaben in Fragebogen und Patientenunterlagen

Mit der Frage, ob es nach der operativen Therapie zu Rezidiven oder Persistenzen des pHPT kam, sollte die Häufigkeit von Abweichungen zwischen Patientenangaben im Fragebogen und den mittels retrospektiver Untersuchung der Patientenunterlagen gefundenen Ergebnissen ermittelt werden. Eine hohe Divergenz könnte Hinweise darauf geben, ob Rezidive und Persistenzen gehäuft erst extern festgestellt werden und mit Hilfe der retrospektiven Untersuchung der Patientenunterlagen aus dem Universitätsklinikum Marburg daher nicht hinreichend erfasst werden können.

Insgesamt gaben 31 Patienten gemäß Fragebogen an, bereits ein Rezidiv oder eine Persistenz gehabt zu haben. Dies war in 22 Fällen auch anhand der Patientenunterlagen nachzuvollziehen. In neun Fällen wurde im Fragebogen ein Rezidiv oder eine Persistenz angegeben, ohne dass dies in den Patientenunterlagen dokumentiert war. Es handelte sich dabei um sechs Patienten, die sich im Uniklinikum Marburg im Beobachtungszeitraum zur Erstoperation eines sporadischen pHPT vorstellten sowie drei Patienten, die

im Universitätsklinikum Marburg nach bereits erfolgter Operation zur Nachkontrolle vorstellig wurden (eine Patientin mit Lithium-induziertem pHPT, ein Patient mit sporadischem pHPT und ein Patient mit pHPT bei MEN).

Unter den 222 Patienten, die verneinten, dass es bei Ihnen zu einem Rezidiv oder einer Persistenz der Erkrankung gekommen sei, konnte dies in neun Fällen anhand der Patientenunterlagen widerlegt werden. Es handelte sich dabei um fünf Patienten die sich zu einer Reoperation des pHPT vorstellten, einem Patienten bei dem sowohl Erst- als auch Reoperation im Uniklinikum Marburg stattfanden und zwei Patienten, bei denen nach Erstoperation im Uniklinikum Marburg im dortigen Labor die Kriterien für ein Rezidiv oder eine Persistenz (s. 3.5.4 *Rezidiv oder Persistenz*) erfüllt waren.

Weiterhin gaben acht Patienten an, im Zuge ihres pHPT nicht operiert worden zu sein, wobei dies bei der Hälfte der Fälle auch in den Patientenunterlagen dokumentiert war. Die anderen vier Patienten wurden im Universitätsklinikum Marburg zur Erstoperation eines pHPT vorstellig. Zusätzlich zu den genannten acht Patienten machten 19 weitere Patienten keine Angabe zur Frage nach Rezidiv oder Persistenz.

Ein Patient, der im Zuge seiner Vorstellung mit pHPT im Universitätsklinikum Marburg noch nicht operiert wurde, wurde gemäß Fragebogen später extern operiert, ohne dass es zu einer Persistenz oder einem Rezidiv kam.

4.5 Auswertung der Patientenunterlagen

Eine retrospektive Analyse der Patientenunterlagen wurde bei sämtlichen identifizierten 682 Patienten durchgeführt. Sie erfolgte unter Berücksichtigung von Laborbefunden, Arztbriefen, Untersuchungs-, Pathologiebefunden und Operationsberichten, die im Zuge der Nachbeobachtung bis einschließlich dem 30.04.2014 berücksichtigt wurden. Die Aufteilung in Gruppen und Art der Vorstellung der Patienten wurde in den Abschnitten 4.1 *Patientenidentifikation* und 4.3 *Gruppeneinteilung gemäß Fragebögen und Patientenunterlagen* beschrieben.

4.5.1 Beschreibung der Gruppenzusammensetzungen

Der vorliegende Abschnitt dient der detaillierten Beschreibung der Zusammensetzung der drei Gruppen „sporadischer pHPT“, „Lithium-induzierter pHPT“ und „pHPT bei MEN“. Dabei erfolgt für die jeweilige Gruppe die Beschreibung, wie viele Patienten der jeweiligen Gruppe sich aus welchen Gründen im Universitätsklinikum Marburg vorstellten und ob und wann sie im Mittel erstmalig angesichts ihres pHPT operiert wurden. Weiterhin

erfolgt die Darstellung der Anzahl der bei den Patienten erfolgten Operationen und des Vorkommens von Einfach- und Mehrfachpersistenzen bzw. Einfach- und Mehrfachrezidiven des pHPT in den jeweiligen Gruppen. In der Gruppe der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT erfolgt zusätzlich eine Beschreibung der sieben Einzelfälle.

4.5.1.1 Sporadischer pHPT

Unter den 608, bei denen definitionsgemäß ein sporadischer pHPT vorlag (s. *4.3 Gruppeneinteilung gemäß Fragebögen und Patientenunterlagen*), waren 33, die sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums keiner operativen Therapie des pHPT unterzogen. Weitere 532 wurden zur Erstoperation des pHPT vorstellig. Vier der Patienten, die sich zur Erstoperation vorstellten, wurden bei einer Persistenz bzw. einem Rezidiv während des Beobachtungszeitraums auch reoperiert. Daneben stellten sich 27 weitere Patienten zu einer Reoperation eines sporadischen pHPT vor, nachdem die vorherige Operation des pHPT entweder vor dem Erhebungszeitraum in Marburg oder extern erfolgt war. Zwei von ihnen mussten bei erneuter Persistenz der Erkrankung ein weiteres Mal in Marburg operiert werden, womit sich insgesamt 33 Reoperationen bei sporadischem pHPT ergaben. Weiterhin stellten sich 16 Patienten zur Nachkontrolle bei Zustand nach einer Operation eines pHPT vor (mit Voroperation entweder extern oder vor dem Beobachtungszeitraum in Marburg), ohne dass eine erneute Operation erfolgte (s. *4.3.5 Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung*).

Unter allen 608 Patienten mit sporadischem pHPT waren demnach 575, die aufgrund ihres pHPT bis zum Ende des Beobachtungszeitraums mindestens einmal operiert wurden. 532 dieser Erstoperationen fanden wie erwähnt innerhalb des Beobachtungszeitraums im Universitätsklinikum Marburg statt, die restlichen 43 entweder vor dem 01.01.2004 in Marburg oder extern. Das mittlere Alter unter allen jemals aufgrund eines pHPT operierten 575 Patienten mit sporadischem pHPT lag bei der ersten Operation des pHPT bei 58,88 Jahren (SD $\pm 13,29$; Med. 60; Min. 19; Max. 89 Jahre).

Nach elf der 532 Erstoperationen im Universitätsklinikum Marburg kam es zu einer Persistenz der Erkrankung und in zwei Fällen zu einem Rezidiv nach den definierten Kriterien, in 508 Fällen wurde die Heilung erreicht, und in elf weiteren Fällen war die Beurteilung eines Rezidivs bzw. einer Persistenz aufgrund fehlender Daten nur unzureichend möglich (s. *4.5.3.8 Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation*). Vier der genannten Patienten mit Rezidiv oder Persistenz wurden noch im Beobachtungszeitraum im Uniklinikum Marburg erfolgreich reoperiert („Einfachrezidiv/-persistenz“).

Bei 27 der 31 Reoperationen handelte es sich um eine Zweitoperation des pHPT. 26 dieser Zweitoperationen waren erfolgreich und die Patienten wurden als Patienten mit „Einfachpersistenz/Einfachrezidiv des pHPT“ klassifiziert. In einem Fall kam es bei multiglandulärer Erkrankung allerdings zu einer erneuten Persistenz (s. 4.5.4.7.1 *Rezidiv und Persistenz bei Reoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 2*)

Bei drei der 31 Patienten handelte es sich um eine Vorstellung zur Drittoperation bei Mehrfachpersistenz/Rezidiv des pHPT. In zwei der drei Fälle war die Operation erfolgreich, und in einem dritten Fall kam es bei Parathyreomatose zu einer erneuten Persistenz der Erkrankung. Erst die vierte Operation führte zum Erfolg (s. 4.5.4.7.1 *Rezidiv und Persistenz bei Reoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 3*). Eine weitere Patientin mit Parathyreomatose stellte sich zur Fünftoperation des pHPT im Uniklinikum Marburg vor. Auch nach dieser Operation persistierte die Erkrankung und erst eine sechste Operation führte zum Erfolg (s. 4.5.4.7.1 *Rezidiv und Persistenz bei Reoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 1*)

Unter den 16 Patienten, die sich zur Nachkontrolle nach erfolgter ein- oder mehrmaliger Operation eines sporadischen pHPT vorstellten, war bei zwölf Patienten bisher insgesamt eine Voroperation des pHPT erfolgt. Bei fünf dieser zwölf Patienten lagen zum Zeitpunkt der Vorstellung Laborwerte vor, die den in der Studie definierten Rezidiv- oder Persistenzkriterien entsprachen. Sie wurden als Patienten mit „Einfachpersistenz/Einfachrezidiv“ klassifiziert. Vier der Patienten blickten auf bereits zwei Operationen ihres pHPT zurück. Bei drei von Ihnen lag zum Zeitpunkt der Vorstellung kein Hinweis auf eine erneute Rezidiv- oder Persistenz vor. Bei einer Patientin mit Verdacht auf eine Parathyreomatose lag auch nach der Zweitoperation eine erneute Persistenz der Erkrankung vor, sie wurde als Patienten mit „Mehrfachpersistenz/-rezidiv“ klassifiziert.

Unter Berücksichtigung aller vorbeschriebenen 608 Fälle fanden sich in der Gruppe der Patienten mit sporadischem pHPT 33 Fälle ohne Operation, 515 Fälle mit erfolgreicher Erstoperation, 43 Fälle von „Einfachpersistenz/Einfachrezidiv“ und sechs Fälle von „Mehrfachpersistenz/Mehrfachrezidiv“. In elf Fällen war der Erfolg der Erstoperation angesichts unzureichender Datenlage nicht ausreichend beurteilbar. Die Erfolgsraten von Erst- und Reoperationen innerhalb des Beobachtungszeitraums, sowie die genauere Charakterisierung der Rezidiv- und Persistenzfälle werden in den Abschnitten 4.5.3.8 *Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation* und 4.5.4.7 *Rezidiv und Persistenz bei Reoperation* beschrieben

4.5.1.2 Lithium-induzierter pHPT

Es wurden im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 30.06.2013 im Uniklinikum Marburg insgesamt sieben Patienten vorstellig, bei denen eine Einnahme eines Lithium-haltigen Medikaments mit Beginn vor Diagnosestellung des pHPT zu erheben war. Sie wurden, unabhängig von der Dauer der Einnahme, als Patienten mit Lithium-induziertem pHPT klassifiziert (s. 4.3 *Gruppeneinteilung gemäß Fragebögen und Patientenunterlagen*).

Sechs der sieben Patientinnen unterzogen sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums einer operativen Therapie ihres pHPT, wobei das mittlere Alter bei dieser Operation bei 63,2 Jahren lag (SD \pm 5,98, Med. 63; Min. 55; Max. 72). Fünf der genannten sechs Erstoperationen fanden innerhalb des Beobachtungszeitraums im Universitätsklinikum Marburg statt und eine Patientin wurde zur Nachkontrolle vorstellig, nachdem die Erstoperation extern und vor dem Beobachtungszeitraum stattfand (s. 4.3.5 *Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung*).

In keinem der fünf Fälle kam es zu einem Rezidiv oder einer Persistenz der Erkrankung. Die extern operierte Patientin wurde nach einer im Alter von 59 Jahren erfolgten Erstoperation wiederholt mit normokalzämischem HPT im Uniklinikum Marburg vorstellig, ohne dass die in der Studie definierten Persistenz/Rezidivkriterien erfüllt waren (s. 4.5.1.2.1 *Charakterisierung der Einzelfälle mit Lithium-induziertem pHPT → Fall2*).

Weiterhin wurde eine Patientin im Alter von 48 Jahren mit pHPT im Uniklinikum Marburg vorstellig, ohne dass bis zum Ende des Beobachtungszeitraums eine operative Therapie der Erkrankung erfolgte (s. 4.5.1.2.1 *Charakterisierung der Einzelfälle mit Lithium-induziertem pHPT → Fall 1*).

Unter Berücksichtigung aller sieben vorbeschriebenen Fälle fanden sich damit ein Fall von Lithium-induziertem pHPT ohne Operation und sechs Fälle mit erfolgreicher Erstoperation des Lithium-induzierten pHPT.

4.5.1.2.1 Charakterisierung der Einzelfälle mit Lithium-induziertem pHPT

Da in der vorliegenden Arbeit ein besonderer Schwerpunkt auf das Krankheitsbild des Lithium-induzierten pHPT gelegt werden soll, werden nachfolgend die sieben identifizierten Fälle im Einzelnen beschrieben.

Fall 1.: Patientin mit bipolarer Störung, die im Universitätsklinikum Marburg im Alter von 48 Jahren zum Ausschluss einer myokardialen Ischämie vorstellig wurde. Hier fielen erhöhte PTH- und Kalziumwerte auf. Der PTH-Wert lag bei 77 ng/l und Kalzium wurde mit Werten zwischen 2,5 und 3 mmol/l bestimmt. Gemäß nuklearmedizinischem Befund lag sowohl sonographisch als auch szintigraphisch ein mit einem Nebenschilddrüsenadenom vereinbarer Befund links unten vor. Eine Operation des pHPT ist gemäß Patientenunterlagen bislang noch nicht erfolgt.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung im Universitätsklinikum Marburg lag eine Medikation mit dem Lithium-haltigen Präparat Quilonum retard vor. Die Patientin wurde telefonisch kontaktiert. Sie gab an, zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit pHPT bereits circa 28 Jahre lang ein Lithium-haltiges Medikament eingenommen zu haben. Circa drei bis vier Jahre nach der Erstvorstellung mit pHPT wurde dieses auf ein anderes, nicht Lithium-haltiges Medikament, umgesetzt. Auch nach der Erstvorstellung der Patientin waren neben normokalzämischen wiederholt hyperkalzämische Werte bis 2,9 mmol/l im Labor der Patientin auffällig. Auch eine hypokalzämische Episode von der Dauer einer Woche circa vier Jahre nach der Diagnosestellung des pHPT war zu verzeichnen. Nach dem Umsetzen der Medikation fanden sich weiterhin einzelne erhöhte Kalziumwerte bis 2,8 mmol/l, zuletzt herrschte Normokalzämie. Der PTH-Wert wurde seit der Erstbestimmung nicht erneut bestimmt. Es lag kein ausgefüllter Fragebogen der Patientin vor.

Fall 2.: Patientin, die im Alter von 59 Jahren im Universitätsklinikum Kaiserslautern aufgrund eines pHPT operiert wurde. Es erfolgte eine bilaterale HE unter Darstellung aller vier Nebenschilddrüsen. Damals wurden zwei Nebenschilddrüsen entfernt, wobei eine der beiden Nebenschilddrüsen in der histologischen Untersuchung als Nebenschilddrüsenadenom links unten klassifiziert wurde, bei der zweiten Nebenschilddrüse handelte es sich um supprimiertes Nebenschilddrüsengewebe rechts oben. Die Patientin wurde zwischen 2006 und 2009 im Universitätsklinikum Marburg mehrfach mit einem normokalzämischen HPT vorstellig. Hierbei zeigten sich Kalziumwerte zwischen 2,3 und 2,4 mmol/l und PTH-Werte zwischen 98 und 141 ng/l. Differentialdiagnostisch wurden im Zuge der Vorstellungen ein persistierender oder rezidivierender pHPT, ein Lithium-induzierter HPT, und ein sekundärer pHPT vom intestinalen Typ in Betracht gezogen. Die Patientin erfüllte angesichts der niedrig normalen Kalzium-Werte von 2,3 bis 2,4 mmol/l, die in der Studie definierten Persistenz- bzw. Rezidivkriterien allerdings nicht. Sie litt gemäß Patientenunterlagen unter rezidivierenden depressiven Episoden.

Ein ausgefüllter Fragebogen der Patientin lag vor. Hier gab sie an, dass es nach der Erstoperation zu einer/m Persistenz/Rezidiv gekommen sei. Aus erläuterten Gründen wurde der erneut auftretende HPT nicht als Rezidiv bzw. Persistenz des pHPT gewertet. Als Dauer der zurückliegenden Lithiumeinnahme gab die Patientin telefonisch einen kurzen Zeitraum von circa einem Monat im Alter von circa 27 Jahren an.

Fall 3: Patientin, die im Alter von 62 Jahren im Uniklinikum Marburg zur Operation eines pHPT vorstellig wurde. Nach nicht konkordanter präoperativer Lokalisationsdiagnostik erfolgte eine bilaterale HE unter Darstellung beider linksseitiger Nebenschilddrüsen und einer Nebenschilddrüse rechts. Die vierte Nebenschilddrüse konnte nicht identifiziert werden. Beide linksseitigen Nebenschilddrüsen wurden entfernt. Es handelte sich laut histologischem Befund um ein Nebenschilddrüsenadenom links oben sowie eine Nebenschilddrüse mit Suppressionszeichen links unten. Weiterhin fielen intraoperativ vergrößerte Lymphknoten mit Lymphknotenmetastase eines papillären Schilddrüsenkarzinoms auf. Es folgte daher eine Zweitoperation mit Thyreoidektomie. Der postoperative Kalziumwert lag am ersten Tag nach der Nebenschilddrüsenoperation bei 2,5 mmol/l (präoperativer Wert: 2,6 mmol/l) und der PTH-Wert sank adäquat von 115 ng/l auf 7,1 ng/l.

Von der Patientin lag ein ausgefüllter Fragebogen vor. Sie gab hier eine zurückliegende Lithiummedikation bei manisch-depressiver Erkrankung an. Telefonisch teilte die Patientin mit, die Lithiumeinnahme circa ein bis zwei Jahre vor der Erstoperation des pHPT im Alter von 60-61 Jahren begonnen und im Alter von 64 Jahren beendet zu haben. Sie gab an, sich unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle zu befinden, ohne Hinweis auf ein Rezidiv oder eine Persistenz des pHPT.

Fall 4: Patientin, die im Alter von 55 Jahren im Uniklinikum Marburg mit pHPT vorstellig wurde. Bei negativem Szintigraphiebefund und nicht eindeutigen Sonographiebefund erfolgte eine bilaterale HE. Bei Vierdrüsenhyperplasie wurde eine 3 ½ Drüsen-Resektion unter Belassung der Hälfte der linken unteren Nebenschilddrüse durchgeführt. Gemäß Pathologiebefund lag in allen vier Nebenschilddrüsen hyperplastisches Nebenschilddrüsengewebe vor. Der Kalziumwert lag am ersten postoperativen Tag bei 2,5 mmol/l (präoperativer Wert: 2,9 mmol/l) und der PTH-Wert sank adäquat von 125 ng/l auf 32 ng/l.

Von der Patientin lag ein ausgefüllter Fragebogen vor, in dem eine Lithiumeinnahme angegeben wurde. Telefonisch teilte die Patientin mit, dass die Einnahme im Alter von

circa 44 Jahren begonnen und im Alter von 50 Jahren beendet worden sei. Sie sei weiterhin regelmäßig in ärztlicher Kontrolle, ohne Hinweis auf ein Rezidiv oder eine Persistenz des pHPT.

Fall 5: Patientin, die im Alter von 62 Jahren im Uniklinikum Marburg zur Operation eines pHPT vorstellig wurde. Bei nicht eindeutiger präoperativer Lokalisationsdiagnostik erfolgte eine bilaterale HE unter Darstellung aller vier Nebenschilddrüsen. Die rechte obere und rechte untere wurden entfernt. Gemäß histologischem Befund handelte es sich um ein proliferiertes Epithelkörperchen entsprechend einem Nebenschilddrüsenadenom rechts unten und um eine normale Nebenschilddrüse rechts oben. Das präoperativ mit 2,8 mmol/l bestimmte Kalzium lag am ersten postoperativen Tag bei 2,4 mmol/l und PTH sank adäquat von 113 auf <4 ng/l.

Die Patientin war zum Zeitpunkt des Versands des Fragebogens bereits verstorben und der von ihr vorliegende Fragebogen wurde von einem nahen Angehörigen ausgefüllt. Dieser gab eine zurückliegende kurzzeitige Lithiummedikation an, die aber aufgrund von Unverträglichkeit wieder abgesetzt wurde. Die Einnahme habe bei der Patientin im Alter von 60 Jahren für circa einen Monat stattgefunden.

Fall 6: Patientin, die mit 64 Jahren im Uniklinikum Marburg zur operativen Therapie eines pHPT vorstellig wurde. Es erfolgte eine bilaterale HE und die Entfernung eines Nebenschilddrüsenadenoms rechts oben. Der präoperativ mit Werten bis zu 3,0 mmol/l bestimmte Kalziumwert sank nach der Operation adäquat ab und lag am zweiten postoperativen Tag bei 2,1 mmol/l. PTH sank von präoperativ 138 ng/l auf postoperativ 27 ng/l. Die Patientin wurde eine Woche nach der Operation mit Symptomen der Hypokalzämie im Uniklinikum Marburg erneut vorstellig und therapiert. Es wurde hier anamnestisch erhoben, dass die Patientin seit mehreren Jahren unter Lithiumtherapie befinde und angesichts ihres pHPT die Umsetzung auf ein anders antidepressives Medikament empfohlen. Von der Patientin lag kein ausgefüllter Fragebogen zur Auswertung vor.

Fall 7: Patientin, die im Alter von 67 Jahren zur operativen Therapie eines pHPT vorstellig wurde. Die Therapie erfolgte bei konkordantem Befund in Sonographie und Szintigraphie minimalinvasiv in Lokalanästhesie. Der präoperative Kalziumwert sank von 2,6 mmol/l auf 2,2 mmol/l am ersten postoperativen Tag und der PTH-Wert sank von 86 ng/l auf 9,7 ng/l. Zum Zeitpunkt der operativen Therapie bestand gemäß Patientenunterlagen eine Lithiummedikation. Von der Patientin lag ein ausgefüllter Fragebogen vor. Sie gab telefonisch an, bei depressiver Erkrankung circa mit 55 Jahren eine Lithiumtherapie

begonnen zu haben und diese erst mit 75 Jahren mit einem Medikationswechsel beendet zu haben. Sie sei in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle und es habe sich bislang kein Hinweis auf ein Rezidiv oder eine Persistenz der Erkrankung ergeben.

4.5.1.3 PHPT bei MEN

Es wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums insgesamt 67 Patienten im Uniklinikum Marburg mit pHPT bei MEN vorstellig, davon 36 männliche und 31 weibliche (s.4.3 *Gruppeneinteilung gemäß Fragebögen und Patientenunterlagen*).

Bei drei der genannten Patienten erfolgte bis zum Ende des Beobachtungszeitraums keine operative Therapie des pHPT (s. 4.3.5 *Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung*).

Darüber hinaus wurden 20 der genannten Patienten zur Erstoperation eines pHPT vorstellig, eine davon bei Persistenz der Erkrankung ebenfalls zur erfolgreichen Reoperation (s. 4.5.3.8.1 *Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 5*). Bei den restlichen 19 Patienten kam es nicht zur Persistenz der Erkrankung.

Bei weiteren sechs Patienten mit MEN erfolgte nach operativen Therapie des pHPT bei Persistenz oder Rezidiv eine Reoperation. Es fanden somit insgesamt sieben Reoperationen bei Patienten mit MEN im Beobachtungszeitraum statt, davon fünf Zweitoperationen, eine Dritt- und eine Viertoperation. Vier von sechs Zweitoperationen waren erfolgreich. In einem Fall kam es nach der Zweitoperation zu einem Rezidiv der Erkrankung und in einem weiteren Fall zur Persistenz (s.4.5.4.7.1 *Rezidiv und Persistenz bei Reoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 4 und Fall 5*). Keine der Patienten mit Dritt- oder Viertoperation erfüllte nach der erfolgten Operation die festgelegten Persistenz oder Rezidivkriterien.

Zudem wurden 38 Patienten im Zuge von Nachkontrollen bei MEN-Erkrankung mit Zustand nach operativer Therapie eines pHPT vorstellig (s. 4.3.5 *Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung*). 27 von ihnen wurden vor der Vorstellung einmal an ihrem pHPT operiert, davon lag bei 20 bei keiner der Vorstellungen im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv oder eine Persistenz vor. Bei sieben lagen zum Zeitpunkt der Vorstellung Laborwerte vor, die den Kriterien eines Rezidivs oder einer Persistenz entsprachen. Unter den 38 Patienten waren weiterhin sieben Patienten mit vorhergehender zweifacher operati-

ver Therapie eines pHPT, wobei einer die Kriterien eines Rezidivs/einer Persistenz erfüllte. Unter vier Patienten mit drei Voroperationen waren bei einem die Kriterien eines Rezidivs/einer Persistenz erfüllt.

Unter allen 67 Patienten mit pHPT bei MEN waren demnach 64, die sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums einer operativen Therapie des pHPT unterzogen. Die Erstoperation fand bei ihnen im Mittel mit 37,1 Jahre statt (SD \pm 12,08; Med. 35,5; Max. 68; Min. 17). 20 der genannten 67 Erstoperationen fanden wie erwähnt innerhalb des Beobachtungszeitraums im Universitätsklinikum Marburg statt, die restlichen 47 entweder vor dem 01.01.2004 in Marburg oder extern.

Unter Berücksichtigung aller vorbeschriebener Fälle ergibt sich folgendes Bild: unter 67 Patienten mit pHPT bei MEN waren 39 mit erfolgreicher Erstoperation, 16 mit Einfach- und neun mit Mehrfachrezidiv/-persistenz. Drei der Patienten wurden bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht operiert.

4.5.2 pHPT – Vorstellungen ohne Operation

Im Folgenden sollen die Zusammensetzung des Kollektivs kurz erläutert werden und die Ergebnisse der Labordiagnostik wiedergegeben werden. Von statistischen Vergleichen zwischen den drei Gruppen mit sporadischem pHPT, pHPT bei MEN oder Lithium-induziertem pHPT soll bei niedrigen Fallzahlen abgesehen werden.

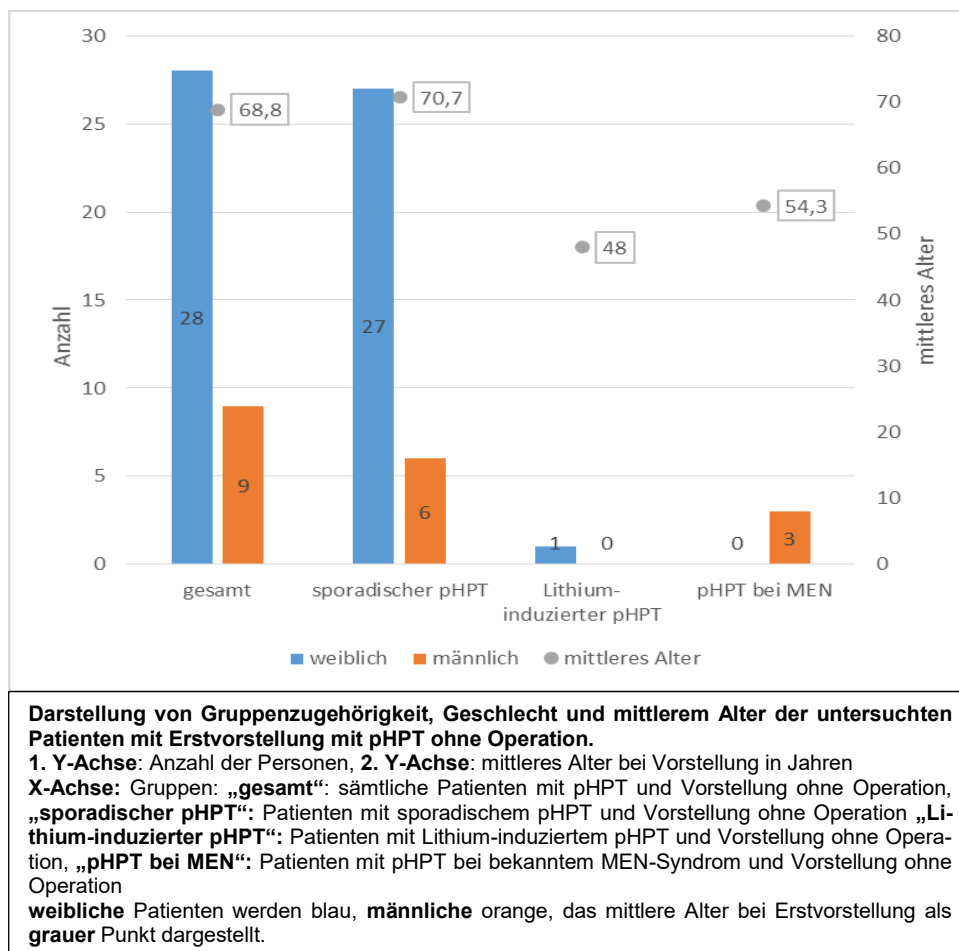
4.5.2.1 Zusammensetzung des Kollektivs bei Vorstellung ohne Operation – Gruppenzugehörigkeit

Insgesamt wurden 37 Vorstellungen von Patienten mit pHPT erhoben, bei denen keine operative Therapie der Erkrankung erfolgte. Es handelte sich um 33 Patienten mit sporadischem pHPT, eine Patientin mit Lithium-induziertem pHPT und drei Patienten mit pHPT bei MEN (s. 4.3.5 *Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung*). Unter ihnen waren 28 weibliche und neun männliche Patienten.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung lag bei 68,8 Jahren (SD \pm 13,38; Min. 18; Max. 83; Med. 72) und damit im Mittel höher als unter Patienten, die sich zur operativen Therapie des pHPT vorstellten (4.5.3.1 *Zusammensetzung des Kollektivs bei Vorstellung zur Erstoperation – Gruppenzugehörigkeit*). In der Gruppe mit sporadischem pHPT lag das mittlere Alter bei 70,7 Jahren (SD \pm 10,12; Med. 73). Die Patientin mit

Lithium-induziertem pHPT war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 48 Jahre alt. Weiterhin wurden drei Patienten mit pHPT bei MEN vorstellig, ohne dass eine Operation erfolgte. Das mittlere Alter in der MEN-Gruppe lag bei 54,3 Jahren (SD \pm 31,15; Med.71). Abb. 26 stellt die diesbezüglichen Daten graphisch dar.

Abb. 26: Erstvorstellungen ohne Operation bei pHPT – Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht und mittleres Alter



4.5.2.2 Laborwerte zum Zeitpunkt der Vorstellung

Hinsichtlich der erhobenen Laborparameter ergab sich unter Patienten mit Vorstellung ohne Operation des pHPT das in *Tabelle 3* dargestellte Bild. Erläuterungen zum Vorgehen bei der Erhebung finden sich unter 3.5.3.1. *Laborparameter* bei Vorstellungen ohne Operation. Von einer Darstellung der Einzelgruppen wurde bei dieser Vorstellungsart abgesehen.

Tabelle 3: Laborparameter bei Erstvorstellung (pHPT ohne Operation)

Laborparameter	Einheit	Ref. (Stand 2013)	Mean	SD	Median	n
Kalzium max.	mmol/l	2,2-2,7	2,80	0,14	2,80	37
Kalzium ionisiert	mmol/l	1,16-1,33	1,41	0,19	1,40	11
PTH max.	ng/l	11-65	144,92	69,05	130,00	37
Phosphat (anorg.)	mmol/l	0,8-1,6	0,91	0,17	0,90	33
Kalziumtagesausscheidung im Urin	mmol/d	2,5-8	5,45	3,27	4,95	20
25-OH-Cholecalciferol	µg/l	20-50	24,63	16,76	20,50	23
1,25-(OH) ₂ -Cholecalciferol	ng/l	30-80 (17-49 J.) 25-60 (≥50J.)	49,83	34,60	40,10	21
Kreatinin	mg/dl	0,4-1,0	0,92	0,34	0,80	37
GFR	ml/min	80-140	51,17	19,86	45,50	6
alkalische Phosphatase	U/l	38-126	96,59	53,80	82,00	37

Zusammenfassend fanden sich unter Patienten mit Vorstellung mit pHPT ohne operative Therapie zum Großteil die für das Erkrankungsbild typischen Laborbefunde. Die Werte für Kalzium, ionisiertes Kalzium und PTH waren im Mittel über den Referenzbereich erhöht. Darüber hinaus lagen die Mittelwerte für 25-OH-Cholecalciferol und 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol, Kreatinin, Phosphat und alkalische Phosphatase im Referenzbereich. Die Werte der glomerulären Filtrationsrate (GFR) lagen nur in sechs Fällen vor und waren im Mittel erniedrigt. Weiterhin lag die Kalziumtagesausscheidung im Urin im Mittel im Normbereich, darunter lag viermal eine erhöhte Kalziumtagesausscheidung vor, dreizehnmal lag sie im Normbereich und dreimal war sie erniedrigt. Bei drei Fällen einer erniedrigten Kalziumtagesausscheidung ist differentialdiagnostisch auch das Vorliegen einer familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie zu erwägen.

4.5.3 pHPT – Vorstellungen zur Erstoperation

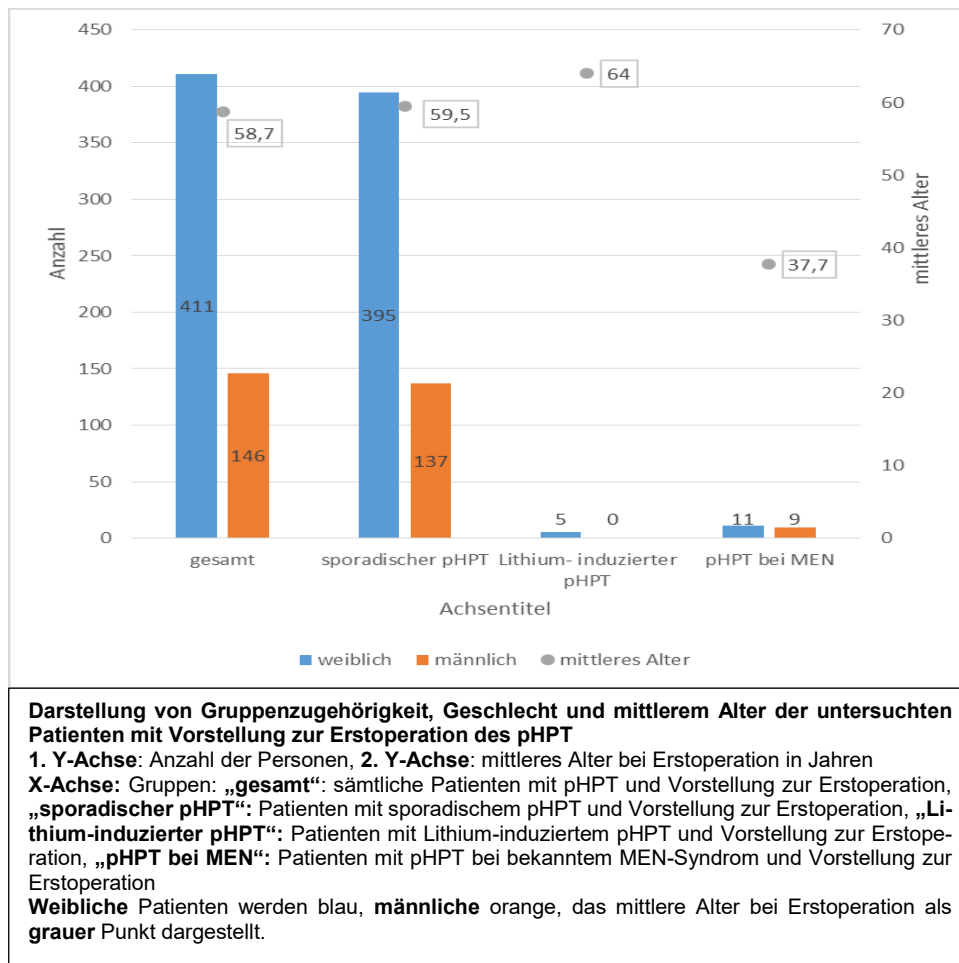
Das sich anschließende Kapitel dient der Beschreibung eines Gesamtkollektivs von 557 Erstoperationen mit pHPT. Hierbei wird zunächst die Zusammensetzung des Kollektivs beschrieben. Darauf folgend werden die gewählten Operationsmethoden dargestellt. Im Anschluss werden die drei Patientengruppen mit sporadischer pHPT, pHPT bei MEN

und Lithium-induzierter pHPT hinsichtlich der Ergebnisse in prä- und postoperativer Labordiagnostik, der Diagnosequalität, der Nachbeobachtungszeit sowie des Vorkommens von Multiglandularität und Rezidiven bzw. Persistenzen miteinander verglichen.

4.5.3.1 Zusammensetzung des Kollektivs bei Vorstellung zur Erstoperation – Gruppenzugehörigkeit

Im Universitätsklinikum Marburg fanden im Beobachtungszeitraum 557 Erstoperationen eines pHPT statt (s. 4.3.5 *Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung*). Das Gesamtkollektiv von 557 Patienten gliederte sich dabei in 532 Patienten mit sporadischem pHPT, fünf Patienten mit Lithium-induziertem pHPT und 20 Patienten mit pHPT bei MEN, davon 411 weibliche und 146 männliche Patienten (2,82:1), mit einem mittleren Alter von 58,7 Jahren ($SD \pm 13,72$; Med. 60). In der Gruppe von 532 Patienten mit sporadischem pHPT fanden sich 395 weibliche und 137 männliche Patienten (2,88:1). Ihr mittleres Alter zum Zeitpunkt der Erstoperation lag bei 59,5 Jahren ($SD \pm 13,22$; Med. 60). Bei weiteren fünf weiblichen Patienten mit Lithium-induziertem pHPT fand die Erstoperation in einem mittleren Alter von 64 Jahren statt ($SD: \pm 6,29$; Med. 64). Darüber hinaus waren in der Gruppe der 20 Erstoperationen eines pHPT bei MEN elf weibliche und neun männliche Patienten (1,2:1) vertreten, und das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 37,7 Jahren ($SD \pm 11,54$; Med. 35). Abb.27 stellt die beschriebenen Daten graphisch dar.

Abb.27: Erstoperationen bei pHPT – Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht und mittleres Alter



4.5.3.2 Wahl der Operationsmethode

Wie in *Tabelle 4* dargestellt, fanden unter allen erhobenen 557 Erstoperationen 252 Operationen als bilaterale HE und 305 als minimalinvasiver Eingriff oder als einseitige HE statt. In der Gruppe mit sporadischem pHPT lag das Verhältnis von bilateralen zu minimalinvasiven/einseitigen Verfahren bei 230:306 (0,75:1), unter Patienten mit Lithium-induziertem pHPT bei 4:1 und unter Patienten mit pHPT bei MEN bei 18:2 (9:1).

Tabelle 4: Operationsmethode bei Erstoperation des pHPT

Operationsmethode bei Erstoperation		sporadischer pHPT	Lithium-induzierter pHPT	pHPT bei MEN	Gesamt (Zeilen)
bilaterale HE	Anzahl	230	4	18	252
	Anteil an Spalte	43,23%	80,00%	90,00%	45,24%
	Anteil an Zeile	91,27%	1,59%	7,14%	
minimalinvasive OP /unilaterale HE	Anzahl	302	1	2	305
	Anteil an Spalte	56,77%	20,00%	10,00%	54,76%
	Anteil an Zeile	99,02%	0,33%	0,66%	
Gesamt (Spalten)	Anzahl	532	5	20	557
		95,51%	0,90%	3,59%	
HE= Halsexploration; OP= Operation					

4.5.3.3 Ergebnisse prä- und postoperativer Labordiagnostik bei Vorstellung zur Erstoperation

Die beiden sich anschließenden Kapitel dienen der Beschreibung und Darstellung der prä- und postoperativen Laborparameter bei Erstoperation. Dabei werden zunächst die gefundenen Laborwerte jeweils tabellarisch dargestellt sowie im Anschluss zusammenfassend beschrieben. Dargestellt werden jeweils die Mittelwerte, Standardabweichungen, der Median sowie die Anzahl der vorhandenen Messwerte der erhobenen Laborparameter. Dies erfolgt für die Gesamtzahl von Erstoperationen, den Erstoperationen bei sporadischem pHPT, Lithium-induzierten pHPT und pHPT bei MEN. Weiterhin beschäftigt sich das Kapitel mit der Frage, wie häufig die erhobenen Kalziumwerte prä- und postoperativ im hypo-, normo- oder hyperkalzämischen Bereich lagen. Dies wird in den *Tabelle 6* (präoperativ) und *Tabelle 10* bis *Tabelle 12* (postoperativ) sowie den dazugehörigen Texten dargestellt. Zudem erfolgt ein statistischer Vergleich der präoperativen Kalzium- und PTH-Werte jeweils zwischen den Gruppen mit sporadischem pHPT und Lithium-induziertem pHPT (s. *Tabelle 7*) sowie den Gruppen mit sporadischem pHPT und pHPT bei MEN (s. *Tabelle 8*)

4.5.3.3.1 Präoperative Laborparameter bei Erstoperation

In *Tabelle 5* werden die präoperativ erhobenen Laborparameter für die drei Einzelgruppen sowie die Gesamtzahl der 557 Erstoperationen dargestellt.

Tabelle 5: Präoperative Laborparameter bei Erstoperation

	Sporadischer pHPT			Lithium-induzierter pHPT			pHPT bei MEN			Gesamtgruppe		
Laborparameter	Mean ¹⁰ (±SD ¹¹)	Med ¹²	n ¹³	Mean ¹⁰ (±SD ¹¹)	Med ¹²	n ¹³	Mean ¹⁰ (±SD ¹¹)	Med ¹²	n ¹³	Mean ¹⁰ (±SD ¹¹)	Med ¹²	n ¹³
Ca max. ¹ (2,2-2,7) [mmol/l]	2,87 (±0,26)	2,8	532	2,78 (±0,18)	2,8	5	2,84 (±0,24)	2,8	20	2,87 (±0,26)	2,8	557
Ca ionisiert ² (1,16-1,33) [mmol/l]	1,55 (±0,14)	1,53	79	1,60 (±0,14)	1,60	1	1,53 (±0,05)	1,51	3	1,55 (±0,14)	1,53	83
PTH max ³ (11-65) [ng/l]	197,49 (±186,39)	151	532	127,4 (±42,03)	115	5	143,1 (±87,02)	120	20	194,91 (±183,3)	148	557
Phos. (anorg.) ⁴ (0,8-1,6) [mmol/l]	0,8 (±0,21)	0,8	239	0,9 (±0,14)	0,9	2	0,91 (±0,21)	0,9	12	0,8 (±0,21)	0,8	253
Ca-Urin/d ⁵ (2,5-8) [mmol/d]	8,49 (±4,1)	8,15	110	-	-	-	7,13 (±5,08)	8	7	8,41 (±4,07)	8,1	117
25-OH-Cholec. ⁶ (20-50) [µg/l]	21,98 (±13,58)	19,5	140	-	-	-	15,44 (±9,48)	16,8	5	21,75 (±13,49)	19	145
1,25(OH) ₂ Cholec. ⁷ (17-49 LJ. ¹⁴ : 30-80 ; ≥50 LJ. ¹⁴ : 25-60) [ng/l]	53,62 (±26,96)	50,9	130	-	-	-	60,6 (±20,82)	72,1	5	53,88 (±26,69)	51,2	135
Kreatinin (0,4-1,0) [mg/dl]	0,88 (±0,35)	0,8	532	0,89 (±0,16)	0,9	5	0,78 (±0,2)	0,79	20	0,89 (±0,34)	0,8	557
GFR ⁸ (80-140) [ml/min]	80,96 (±21,28)	83,5	178	83 (±16,97)	83	2	100,2 (±22,1)	101	10	81,99 (±21,62)	84	190
alk. Phosphatase ⁹ (38-126) [U/l]	86,99 (±38,86)	79	526	89 (±49,42)	81	5	70,4 (±20,69)	65	20	86,4 (±38,52)	78	551
Erläuterungen: 1 maximales präoperatives Kalzium; 2 ionisiertes Kalzium 3 maximales präoperatives Parathormon; 4 anorganisches Phosphat; 5 Kalziumtagesausscheidung im Urin; 6 25-OH-Cholecalciferol; 7 1,25-(OH) ₂ -Cholecalciferol; 8 Glomeruläre Filtrationsrate; 9 alkalische Phosphatase; 10 Mittelwert; 11 Standardabweichung; 12 Median; 13 Stichprobenhäufigkeit; 14 Lebensjahr												

Zusammenfassend fanden sich in allen Gruppen die für einen pHPT typischen laborchemischen Untersuchungsergebnisse. So zeigte sich ein erhöhtes Gesamtkalzium mit Mittelwerten von 2,87 mmol/l in der Gesamtgruppe, 2,87 mmol/l unter Patienten mit sporadischem pHPT, 2,78 mmol/l in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT und 2,83 mmol/l in der MEN-Gruppe. Auch die PTH-Werte lagen in allen Gruppen über der Norm

(11-65 ng/l): Der Mittelwert in der Gesamtgruppe lag hier bei 194,91 ng/l, in der Gruppe mit sporadischem pHPT bei 197,49 ng/l, in der Lithium-Gruppe bei 127,4 ng/l und in der MEN-Gruppe bei 143,1 ng/l. Die Phosphatwerte lagen in allen Gruppen im niedrig normalen Bereich mit Mittelwerten von 0,80 mmol/l in der Gesamtgruppe und unter Patienten mit sporadischem pHPT, 0,90 mmol/l in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT und 0,91 mmol/l bei Patienten mit pHPT bei MEN. Hinsichtlich der Kalziumtagesausscheidung im Urin zeigten sich mit 7,12 mmol/d hoch normale Werte in der MEN-Gruppe und mit 8,49 mmol/d und 8,41 mmol/d leicht erhöhte Werte bei Patienten mit sporadischem pHPT und in der Gesamtgruppe. Dabei lagen bei vier der Patienten mit sporadischem pHPT und zwei der Patienten mit pHPT bei MEN die Kalziumtagesausscheidung unter dem Referenzbereich. In keinem der sieben Fälle mit Lithium-induziertem pHPT lag die Kalziumtagesausscheidung im Urin zur Beurteilung vor.

Weiterhin zeigten sich für 25-OH-Cholecalciferol mit Mittelwerten von 21,75 µg/l in der Gesamtgruppe, 21,97 µg/l in der Gruppe mit sporadischem pHPT und 15,44 µg/l in der MEN-Gruppe niedrig normale bis erniedrigte Werte. Für 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol zeigten sich mit Mittelwerten von 53,88 ng/l in der Gesamtgruppe, 53,62 ng/l in der Gruppe mit sporadischem pHPT und 60,6 ng/l unter Patienten mit pHPT bei MEN normale bis hoch normale Werte. Bei keinem der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT lagen Vitamin-D-Werte zur Beurteilung vor. Darüber hinaus fanden sich in allen Gruppen im Normbereich liegende Mittelwerte für alkalische Phosphatase (38-126 U/l) sowie Kreatinin (0,1- 1,0 mg/dl) und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (80-140 ml/min).

Wie eingehens erläutert wurde zudem erhoben, wie viele der Patienten sich präoperativ mit einer Normokalzämie vorstellten und bei wie vielen eine Hyperkalzämie vorlag. Dabei lagen von insgesamt 557 präoperativ vorliegenden Kalziumwerten 188 im definierten normokalzämischen Bereich von 2,2-2,7 mmol/l (normokalzämischer pHPT) und 369 mit Werten >2,7 mmol im hyperkalzämischen Bereich (hyperkalzämischer pHPT) (s. *Tabelle 6*).

Tabelle 6: Erstoperation bei pHPT – präoperative Normo- und Hyperkalzämie

Kalzium 2,2- 2,7 mmol/l (Normokalzämie)	Kalzium >2,7 mmol/l (Hyperkalzämie)
n= 188	n=369
33,75%	66,25%

Die präoperativen PTH- und Kalziummittelwerte der Gruppen mit Lithium-induziertem pHPT und sporadischem pHPT wurden mittels Wilcoxon-Rangsummentest (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test/ Mann-Whitney-U-Test) verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied. (s. *Tabelle 7*).

Tabelle 7: Lithium-induzierter und sporadischer pHPT – Prüfung präoperativer Kalzium- und PTH-Mittelwerte

	Einheit	Li-induzierter pHPT	sporadischer pHPT	p-Wert
Kalzium (mean)	mmol/l	2,78	2,87	0,459
PTH (mean)	ng/l	127,40	197,49	0,247

Ebenso wurden die Mittelwerte für Kalzium und PTH der Gruppen mit sporadischem pHPT und pHPT bei MEN mittels Wilcoxon-Rangsummentest verglichen (s. *Tabelle 8*). Auch hier konnte bei einem p-Wert > 0,025 nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Tabelle 8: pHPT bei MEN und sporadischer pHPT – Prüfung präoperativer Kalzium- und PTH-Mittelwerte

	Einheit	pHPT bei MEN	sporadischer pHPT	p-Wert
Kalzium (mean)	mmol/l	2,84	2,87	0,582
PTH (mean)	ng/l	143,10	197,49	0,046

4.5.3.3.2 Postoperative Laborparameter bei Erstoperation

In *Tabelle 9* werden nachfolgend die postoperativ erhobenen Laborparameter dargestellt.

Tabelle 9: Postoperative Laborwerte bei Erstoperation

	Sporadischer pHPT			Lithium-induzierter pHPT			pHPT bei MEN			Gesamtgruppe		
Laborparameter	Mean ¹³ (±SD ¹⁶)	Med ¹⁴	n ¹⁵	Mean ¹³ (±SD ¹⁶)	Med ¹⁴	n ¹⁵	Mean ¹³ (±SD ¹⁶)	Med ¹⁴	n ¹⁵	Mean ¹³ (±SD ¹⁶)	Med ¹⁴	n ¹⁵
Ca <3Tage postop. ¹ (2,2-2,7)[mmol/l]	2,38 (±0,24)	2,40	527	2,42 (±0,13)	2,50	5	2,27 (±0,22)	2,30	20	2,38 (±0,24)	2,40	552
Ca max. ² (2,2-2,7)[mmol/l]	2,45 (±0,28)	2,40	529	2,54 (±0,23)	2,50	5	2,65 (±0,54)	2,50	20	2,46 (±0,30)	2,40	554
Ca min. ³ (2,2-2,7)[mmol/l]	2,22 (±0,19)	2,20	529	2,10 (±0,19)	2,10	5	1,95 (±0,26)	1,95	20	2,20 (±0,20)	2,20	554
PTH (zeitl. Ca max.) ⁴ (11-65) [ng/l]	24,70 (±35,58)	16,00	445	15,36 (±13,41)	9,70	5	19,06 (±32,37)	5,15	20	24,37 (±35,28)	15,00	470
PTH (zeitl. Ca min.) ⁵ (11-65)[ng/l]	26,08 (±45,21)	17,00	445	15,36 (±13,42)	9,70	5	15,93 (±28,48)	5,15	20	25,55 (±42,52)	16,00	470
Phos. (anorg.) ⁶ (0,8-1,6) [mmol/l]	1,12 (±0,29)	1,10	112	1,00 (±0,00)	1,00	2	1,23 (±0,42)	1,10	12	1,12 (±0,30)	1,05	126
Ca-Urin/d ⁷ (2,5-8) [mmol/d]	4,71 (±3,67)	3,30	11	1,70	1,70	1	3,07 (±1,98)	3,00	6	3,99 (±3,14)	3,00	18
25-OH-Cholec. ⁸ (20-50) [µg/l]	26,74 (±14,01)	27,10	47	11,20	11,20	1	25,34 (±13,15)	22,80	9	26,25 (±13,80)	25,30	57
1,25(OH) ₂ Cholec. ⁹ (17-49 LJ. ¹⁰ : 30-80 ; ≥50 LJ. ¹⁰ : 25-)	35,05 (±17,09)	35,60	41	9,20	9,20	1	28,67 (±15,92)	29,20	9	33,42 (±17,09)	31,90	51
Kreatinin(0,4-1,0) [mg/dl]	1,0 (±0,40)	0,92	520	1,22 (±0,40)	1,18	5	0,97 (±0,53)	0,84	20	1,00 (±0,40)	0,92	545
GFR ¹¹ (80-140)[ml/min]	68,46 (±19,51)	68,00	190	55,00 (±38,18)	55,00	2	87,00 (±30,57)	85,00	11	69,33 (±20,72)	69,00	203
alk. Phosphatase ¹² (38-126) [U/l]	79,22 (±42,58)	70,00	430	74,50 (±39,87)	63,00	4	63,50 (±19,00)	59,50	20	78,48 (±41,87)	70,00	454
Erläuterungen: 1 unmittelbar postoperatives Kalzium (<3 Tage); 2 maximales postoperatives Kalzium; 3 minimales postoperatives Kalzium 4 Parathormon zum Zeitpunkt des maximalen postoperativen Kalziums; 5 Parathormon zum Zeitpunkt des minimalen postoperativen Kalziums; 6 Phosphat (anorganisch); 7 Kalziumtagesausscheidung im Urin; 8 25-OH-Cholecalciferol; 9 1,25-(OH) ₂ -Cholecalciferol; 10 Lebensjahr; 11 Glomeruläre Filtrationsrate; 12 alkalische Phosphatase; 13 Mittelwert; 14 Median; 15 Stichprobenhäufigkeit; 16 Standardabweichung												

Wie *Tabelle 9* zu entnehmen kam es in allen Gruppen im Mittel zu einer postoperativen Normalisierung der PTH- und Kalziummittelwerte.

So lagen die unmittelbar postoperativ ermittelten Kalziumwerte in der Gesamtgruppe und in der Gruppe mit sporadischem pHPT im Mittel bei 2,40 mmol/l, in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT bei 2,50 mmol/l, und in der Gruppe mit pHPT bei MEN bei 2,3 mmol/l. Die maximalen postoperativen Kalziumwerte lagen im Mittel in der Gesamtgruppe und unter Patienten mit sporadischem pHPT bei 2,40 mmol/l, in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT bei 2,50 mmol/l, und unter Patienten mit pHPT bei MEN bei 2,50 mmol/l. Die minimal postoperativ ermittelten Kalziumwerte lagen im Mittel in der Gesamtgruppe und in der Gruppe mit sporadischem pHPT mit jeweils 2,20 mmol/l im niedrig normalen Bereich und innerhalb der Gruppen mit Lithium-induziertem pHPT und pHPT bei MEN mit 2,10 mmol/l und 1,95 mmol/l unter der Norm. Die postoperativ ermittelten Werte für Phosphat lagen im Mittel über den präoperativen und in allen Gruppen innerhalb des Normbereichs. Weiterhin kam es zu einer Normalisierung der Mittelwerte für die Kalziumtagesausscheidung im Urin in der Gesamtgruppe, der Gruppe mit sporadischem pHPT, und pHPT bei MEN. Die postoperativen Vitamin-D Werte lagen insgesamt nur selten vor und lagen im Mittel im niedrig normalen oder erniedrigten Bereich.

Von insgesamt 552 aller Patienten lagen die unmittelbar postoperativ erhobenen Kalzium-Werte (erster bis maximal dritter postoperativer Tag) vor. Dabei lagen, gemäß einem definierten Normbereich von 2,2-2,7 mmol/l, in 13,77% der Fälle eine Hypokalzämie, in 81,52% eine Normokalzämie und in 4,71% der Fälle eine Hyperkalzämie vor (s. *Tabelle 10*).

Tabelle 10: Erstoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem unmittelbar postoperativ ermittelten Kalziumwert (<3. Postoperativer Tag)

Kalzium <2,2 mmol/l (Hypokalzämie)	Kalzium 2,2-2,7 mmol/l (Normokalzämie)	Kalzium >2,7 mmol/l (Hyperkalzämie)
n=76	n= 450	n=26
13,77%	81,52%	4,71%

Insgesamt lag von 554 der 557 Patienten ein postoperativer Kalziumwert vor. Es wurde der bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (spätestens am 30.04.2014) jemals minimal und maximal gemessene Kalziumwert erhoben. Die postoperativ ermittelten minimalen Kalziumwerte lagen in 35,02% der Fälle im hypokalzämen, in 64,44% der Fälle im normokalzämen und in 0,54% der Fälle im hyperkalzämen Bereich (s. *Tabelle 11*).

Tabelle 11: Erstoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem minimal postoperativ ermittelten Kalziumwert

Kalzium <2,2 mmol/l (Hypokalzämie)	Kalzium 2,2-2,7 mmol/l (Normokalzämie)	Kalzium >2,7 mmol/l (Hyperkalzämie)
n=194	n= 357	n=3
35,02%	64,44%	0,54%

Unter den postoperativ ermittelten maximalen Kalziumwerten lagen 5,05% im hypo-, 88,09% im normo- und 6,86% im hyperkalzämen Bereich (s. *Tabelle 12*).

Tabelle 12: Erstoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem maximal postoperativ ermittelten Kalziumwert

Kalzium <2,2 mmol/l (Hypokalzämie)	Kalzium 2,2-2,7 mmol/l (Normokalzämie)	Kalzium >2,7 mmol/l (Hyperkalzämie)
n=28	n= 488	n=38
5,05%	88,09%	6,86%

Gemäß *Tabelle 11* kamen bei 35,02% der Patienten (194 von 554) in den postoperativ durchgeführten Bestimmungen Kalziumwerte im hypokalzämen Bereich vor. Bei 6,86% (38 von 554) wurden postoperativ hyperkalzäme Werte ermittelt (s. *Tabelle 12*), wobei insgesamt vierzehn Patienten die innerhalb der Studie definierten Persistenz- oder Rezidivkriterien (s. 3.5.4 *Rezidiv oder Persistenz*) erfüllten.

4.5.3.4 Diagnosequalität des pHPT bei Erstoperation

Die Beurteilung der Diagnosequalität erfolgte gemäß den unter 3.5.5 *Diagnosequalität* erläuterten Kriterien anhand der Beurteilung des präoperativen Kalziumwertes und PTH-Wertes sowie dem histologischen Befund. Es ergab sich das in *Tabelle 13* dargestellte Bild.

Tabelle 13: Diagnosequalität des pHPT bei Erstoperation

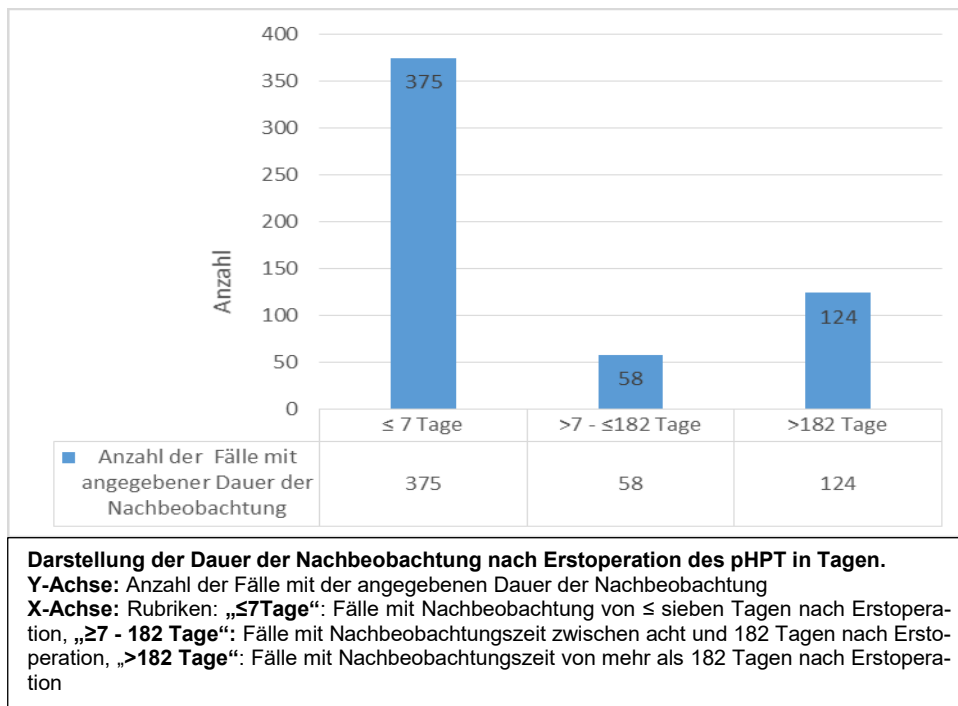
		spora- di- scher pHPT	Lithium- ind. pHPT	pHPT bei MEN	Gesamt (Zeile)
Diagnosequalität 1	Anzahl	379	3	12	394
	Anteil an Spalte	71,24%	60,00%	60,00%	70,74%
	Anteil an Zeile	96,19%	0,76%	3,05%	
Diagnosequalität 2	Anzahl	153	2	8	163
	Anteil an Spalte	28,76%	40,00%	40,00%	29,62%
	Anteil an Zeile	93,87%	1,23%	4,91%	
Gesamt (Spalte)		532	5	20	557
		95,51%	0,90%	3,59%	

In 71,24% der Fälle von sporadischem pHPT, 60,00% der Fälle von Lithium-induziertem pHPT und 60,00% der Fälle mit pHPT bei MEN wurde die Diagnosequalität „1“ aufgrund des Erfüllens aller drei genannten Kriterien vergeben. In einem Großteil von 98,15% (160/163) Fällen lag die Vergabe der Diagnosequalität „2“ darin begründet, dass die präoperativen Kalziumwerte hoch normal und nicht über der Norm gemessen wurden. In sechs dieser Fälle war zusätzlich ein weiteres Kriterium nicht erfüllt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Diagnosequalitäten konnte im exakten Test nach Fisher weder zwischen Patienten mit sporadischem pHPT und Lithium-induziertem pHPT (p-Wert 0,629), noch zwischen Patienten mit sporadischem pHPT und pHPT bei MEN (p-Wert 0,317) ermittelt werden.

4.5.3.5 Nachbeobachtungszeit bei Erstoperation

Die Nachbeobachtungszeit wurde als Zeitraum zwischen dem Tag der Operation und dem zuletzt gemessenen Kalziumwert im Labor definiert (s.3.5.6 *Nachbeobachtungszeit*). Abb.28 stellt diese graphisch dar. Die Nachbeobachtungsdauer lag im Mittel bei 312 Tagen (Min.: 0 Tage; Max.: 3634 Tage) und bei einem Median von drei Tagen. In einer Mehrzahl von 375 Fällen lag eine Nachbeobachtungszeit von kleiner/gleich sieben Tagen vor, in 58 Fällen lag die Nachbeobachtungszeit zwischen sieben und 182 Tagen (circa sechs Monate) und in 124 Fällen über sechs Monaten.

Abb.28: Dauer der Nachbeobachtung bei Erstoperation in Tagen



4.5.3.6 Anzahl histologisch betroffener Drüsen

Bei allen Patienten wurde unter Durchsicht der histologischen Befunde des operativ entnommenen Gewebes die Anzahl der im Sinne eines pHPT pathologisch veränderten Nebenschilddrüsen erhoben (s. 3.5.7 *Histologische Ergebnisse und Anzahl betroffener Drüsen*). Die Ergebnisse sind in *Tabelle 14* dargestellt.

Tabelle 14: Anzahl histologisch betroffener Drüsen bei Erstoperation

Anzahl betroffener Drüsen		sporadischer pHPT	Lithium-induzierter pHPT	pHPT bei MEN	Gesamt (Zeile)
null		7	0	0	7
	Anteil an Spalte	1,32%	0,00%	0,00%	1,26%
	Anteil an Zeile	100,00%	0,00%	0,00%	
eine		504	4	5	513
	Anteil an Spalte	94,92%	80,00%	26,31%	92,43%
	Anteil an Zeile	98,25%	0,78%	0,98%	
zwei		16	0	0	16
	Anteil an Spalte	3,01%	0,00%	0,00%	2,88%
	Anteil an Zeile	100,00%	0,00%	0,00%	
drei/vier/fünf		4	1	14	19
	Anteil an Spalte	0,75%	20,00%	73,68%	3,42%
	Anteil an Zeile	21,05%	5,26%	73,68%	
Gesamt (Spalte)		531	5	19	555
		95,68%	0,90%	3,42%	
Anmerkung zu fehlenden Werten: Angesichts der teils widersprüchlichen und nicht eindeutigen Informationen aus histologischem Befund und Operationsberichten wurde bei einer Patientin mit MEN1 und bei einem Patienten mit sporadischem pHPT von einer Beurteilung der Anzahl der betroffenen Drüsen abgesehen.					

Mit 92,43% (513 von 555) lag demzufolge dem pHPT in einem Großteil der Fälle ein einzelnes Adenom zu Grunde, wobei es in neun der nach Erstoperation als „eindrüsige“ klassifizierten Erkrankungen zu einer Persistenz oder einem Rezidiv der Erkrankung kam (s. 4.5.3.8 *Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation*). Damit ist der Anteil der eindrüsigen Erkrankungen gegebenenfalls etwas geringer, aber dennoch >90% zu schätzen.

In der Gruppe mit sporadischem pHPT lag der Anteil von eindrüsigen Erkrankungen bei 94,92% (504 von 531). In einem der genannten Fälle konnte nach persistierender vermuteter eindrüsiger Erkrankung in einer Reoperation eine Hyperplasie asymmetrische Vierdrüsenhyperplasie der Nebenschilddrüsen festgestellt werden (s.4.5.3.8.1 *Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 6*)

In der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT lag der Anteil eindrüsiger Erkrankungen bei 80,00%. Es kam in keinem Fall zu einer persistierenden Erkrankung. Weiterhin lag der Anteil eindrüsiger Erkrankungen in der Gruppe von pHPT bei MEN bei 26,31% (5 von 19), wobei in einem dieser Fälle bei persistierender Erkrankung in einer Reoperation

eine Hyperplasie aller vier Nebenschilddrüsen festgestellt werden konnte (s. 4.5.3.8.1 *Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 5*)

In 2,88% der Fälle (16 von 555) konnten Doppeladenome als Ursache der Erkrankung gefunden werden. Diese wurden sämtlich in der Gruppe mit sporadischem pHPT festgestellt, womit der Anteil der Doppeladenome in dieser Gruppe bei 3,01% lag (16 von 531). In einem der genannten 16 Fälle kam es zu einer Persistenz der Erkrankung und eine Reoperation wurde durchgeführt wobei es sich bei dem in der Reoperation entfernten Nebenschilddrüsenengewebe gemäß histologischem Befund am ehesten um ein in der Erstoperation unvollständig entferntes Adenom handelte (s. 4.5.3.8.1 *Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 7*).

Weiterhin konnten in 3,42% der Fälle (19 von 555) intraoperativ drei oder mehr hyperplastischen Nebenschilddrüsen identifiziert werden. Der Anteil lag dabei in der Gruppe mit sporadischem pHPT bei 0,75% (4 von 531), in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT bei 20,00% (einer von fünf) und in der Gruppe mit pHPT bei MEN bei 73,68% (14 von 19)

In 1,32% der Fälle (sieben von 531) konnte intraoperativ kein Nebenschilddrüsenadenom identifiziert werden oder das entnommene Nebenschilddrüsenengewebe wurde im histologischen Befund als „normal“ klassifiziert (s. 4.5.3.6.1 *Erläuterung zu Patienten mit „null“ identifizierten betroffenen Drüsen*).

4.5.3.6.1 Erläuterung zu Patienten mit „null“ identifizierten betroffenen Drüsen

In vier der sieben in *Tabelle 14* angegebenen Fälle konnte das der Erkrankung zugrundeliegende Adenom in der als bilaterale HE durchgeführten Erstoperation nicht identifiziert werden. Es wurde nach Durchführung der Operationen in allen vier Fällen eine ektope Lage des Adenoms vermutet. In drei dieser vier Fälle kam es postoperativ zu einer Persistenz der Erkrankung (s. 4.5.3.8.1 *Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 1 bis 3*). Einer dieser Patienten wurde (ebenfalls im Beobachtungszeitraum) im Uniklinikum Marburg erfolgreich reoperiert, wobei ein Nebenschilddrüsenadenom identifiziert werden konnte. Bei den beiden anderen Fällen wurde von einer erneuten Operation abgesehen.

Ein weiterer Patient mit sporadischem pHPT wurde bei konkordanter Bildgebung minimalinvasiv und in Lokalanästhesie operiert. Bei der identifizierten und entfernten Nebenschilddrüse (rechts unten) handelte es sich allerdings gemäß histologischem Befund um

eine normale Nebenschilddrüse mit großer Zyste. Bei persistenter Erkrankung erfolgte die Reoperation nur wenige Tage nach der Erstoperation mit bilateraler HE, und das Adenom konnte rechts oben identifiziert und erfolgreich entfernt werden (s. 4.5.3.8.1 *Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 4*)

Bei zwei weiteren Patienten wurden die in einer bilateralen HE als vergrößert identifizierten und entfernten Nebenschilddrüsen im histologischen Befund als „normale“ Nebenschilddrüse/Nebenschilddrüsengewebe beurteilt. Da es dennoch nicht zur Persistenz der Erkrankung kam, ist davon auszugehen, dass dennoch die der Erkrankung zugrundeliegende Nebenschilddrüse entfernt wurde.

4.5.3.7 Multiglandularität – Rolle der Gruppenzugehörigkeit

In der folgenden *Tabelle 15* werden die im Kapitel 4.5.3.6 und in *Tabelle 14* gezeigte Anzahl der betroffenen Drüsen in der Erstoperation zusammengefasst dargestellt. Dabei werden alle Fälle von mehr als einer histologisch betroffenen Nebenschilddrüse „mehrdrüsig“ Erkrankungen zusammengefasst.

Tabelle 15: Anzahl der betroffenen Drüsen bei Erstoperation nach Gruppenzugehörigkeit

Anzahl betroffener Drüsen		sporadischer pHPT	Lithium-induzierter pHPT	pHPT bei MEN	Gesamt (Zeile)
null		7	0	0	7
	Anteil an Spalte	1,32%	0,00%	0,00%	1,26%
	Anteil an Zeile	100,00%	0,00%	0,00%	
eindrüsig		504	4	5	513
	Anteil an Spalte	94,92%	80,00%	26,32%	92,43%
	Anteil an Zeile	98,25%	0,78%	0,98%	
mehrdrüsig		20	1	14	35
	Anteil an Spalte	3,77%	20,00%	73,68%	6,31%
		57,14%	2,86%	40,00%	
Gesamt (Spalte)		531	5	19	555
		95,68%	0,90%	3,42%	

Demnach lag der Anteil mehrdrüsiger Erkrankungen in der Gruppe mit sporadischem pHPT bei 3,77%, in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT bei 20,00% und in der Gruppe mit pHPT bei MEN bei 73,68%. Mittels exaktem Test nach Fisher wurde beurteilt,

ob ein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeiten für „null“, „eine“ oder „mehrere“ betroffene Drüse in der Erstoperation zwischen den Gruppen besteht. Zwischen den Gruppen mit sporadischem pHPT und Lithium-induziertem pHPT konnte im exakten Test nach Fisher mit einem p-Wert von 0,236 kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl der betroffenen Drüsen ermittelt werden. Dem entgegen ließ sich zwischen den Gruppen mit sporadischem pHPT und pHPT bei MEN im exakten Test nach Fisher mit einem p-Wert von <0,001 ein signifikanten Unterschied zeigen.

4.5.3.8 Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation

Gemäß der postoperativen Labordiagnostik konnte in insgesamt 14 Fällen der 557 berücksichtigten Erstoperationen im Universitätsklinikum Marburg ein Rezidiv oder eine Persistenz nach den definierten Kriterien (s. 3.5.4 *Rezidiv oder Persistenz*) nachgewiesen werden. In elf Fällen von sporadischem pHPT war anhand der vorhandenen postoperativen Laborwerte das Vorhandensein eines Rezidiv bzw. einer Persistenz nicht sicher beurteilbar. Sie wurden nicht in die Beurteilungen der Rezidivraten mit einbezogen. Die restlichen 532 Fälle waren ohne Hinweis auf ein Rezidiv oder eine Persistenz gemäß den postoperativ im Universitätsklinikum Marburg erhobenen Labordaten.

Damit konnte unter den beurteilbaren 546 Fällen mittels operativer Therapie eine hohe Heilungsrate des pHPT von 97,44% (532 von 546) erreicht werden. In den restlichen 2,56% der Fälle kam es nach der Erstoperation zu einer Persistenz oder einem Rezidiv (14 von 546).

4.5.3.8.1 Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation – Charakterisierung der Fälle

In diesem Kapitel sollen die einzelnen Fälle von Rezidiv/Persistenz nach Erstoperation erläutert werden.

Fälle 1 bis 3: Es konnten in drei Fällen von sporadischem pHPT, in einer bilateralen HE ein ektop gelegenes Nebenschilddrüsenadenom nicht identifiziert werden (s. 4.5.3.6.1 *Erläuterung zu Patienten mit „null“ identifizierten betroffenen Drüsen*). In allen drei Fällen konnte das gesuchte Nebenschilddrüsenadenom in der präoperativen Bildgebung bestehend aus Sonographie und Szintigraphie (sowie in einem Fall ein MRT) nicht eindeutig dargestellt werden. Es handelte sich um eine zum Operationszeitpunkt 71-jährige, eine 51-jährige und eine 66-jährige Patientin. Im Falle der 51-jährigen Patientin wurde nach postoperativer Bildgebung und konkordantem Befund in MRT und Szintigraphie

das Nebenschilddrüsenadenom in einer Reoperation im Bereich des Manubrium sterni identifiziert und erfolgreich entfernt.

Fall 4: In einem Fall wurde bei einem 42-jährigen Patienten in der Erstoperation eine (in der präoperativen Bildgebung und Operation) fälschlicherweise als Nebenschilddrüsenadenom verkannte zystisch veränderter Nebenschilddrüse minimalinvasiv entfernt. Bei einer persistierenden Erkrankung erfolgte die erfolgreiche Reoperation mittels bilateraler HE drei Tage später. Dabei konnte das Nebenschilddrüsenadenom korrekt identifiziert und entfernt werden (s. 4.5.3.6.1 *Erläuterung zu Patienten mit „null“ identifizierten betroffenen Drüsen*)

Fälle 5 und 6: In zwei Fällen wurde, bei vermuteter eindrüsigter Erkrankung, in einer minimalinvasiven Operation eine multiglanduläre Erkrankung nicht erkannt (s. 4.5.3.6 *Anzahl histologisch betroffener Drüsen*). Es handelte sich einerseits um eine zum Zeitpunkt der Erstoperation 41-jährige Patientin, bei der man sich bei konkordanten Befunden in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik mittels Sonographie und Szintigraphie für eine minimalinvasive Therapie entschied. Intraoperativ kam es nach Entfernung des Nebenschilddrüsenadenoms zunächst zu einem deutlich PTH-Abfall im Quick-Test von 439 auf 69 ng/l und auch der Kalziumwert normalisierte sich auf 2,4 mmol/l am ersten postoperativen Tag (präoperativ: 2,8 mmol/l). Nach circa zwei Monaten kam es zu einem erneuten Anstieg der Kalziumwerte auf 2,7 mmol/l bei PTH-Werten bis zu 120 ng/l. Bei zudem nun erfolgter positiver MEN1-Mutationsdiagnostik wurde eine bilaterale HE durchgeführt. Es gelang die erfolgreiche Entfernung dreier weiterer proliferierter Nebenschilddrüsen.

Im zweiten Fall lag ein sporadischer pHPT vor. Nach minimalinvasiver Entfernung eines Nebenschilddrüsenadenoms persistierte bei dem 42-jährigen Patienten ein Kalziumwert von 2,5 mmol/l bei einem PTH-Wert von 106 ng/l. Die Reoperation mit Entfernung von zweieinhalb weiteren Nebenschilddrüsen (davon zwei proliferiert) erfolgte drei Tage nach der der Erstoperation.

Fall 7: In einem Fall wurde bei einem 48-jährigen Patienten in einer bilateralen HE ein Doppeladenom linksseitig entfernt und es kam bei unvollständiger Entfernung einer der beiden Adenome zur Persistenz des pHPT (s. 4.5.3.6 *Anzahl histologisch betroffener Drüsen*). Am ersten postoperativen Tag lag bei dem Patienten ein persistierend hoher Kalziumwert von 3,1 mmol/l bei einem PTH-Wert von 258 ng/l vor. Es erfolgte eine erneute Bildgebung mittels MRT, Szintigraphie und Sonographie, die das Vorliegen eines

Nebenschilddrüsenadenoms im Bereich der linken Karotisgabel nahelegte. Neun Monate nach der Erstoperation erfolgte die erfolgreiche Reoperation.

Fall 8: Eine zum Zeitpunkt der Operation 76-jährige Patientin mit sporadischem pHPT wurde bei präoperativ konkordantem Befund in Sonographie und Szintigraphie zur minimalinvasiven operativen Therapie des pHPT vorstellig. Die intraoperative Entnahme eines Nebenschilddrüsenadenoms wurde mittels Schnellschnitt bestätigt. Es persistierten allerdings postoperativ PTH-Werte von 80-90 ng/l bei einem Kalzium von 2,7 mmol/l am zweiten postoperativen Tag. Daher erfolgte die Empfehlung zur erneuten Verlaufskontrolle nach zwei bis drei Monaten und gegebenenfalls erneuter Bildgebung. Eine erneute Vorstellung am Universitätsklinikum Marburg erfolgte allerdings nicht.

Fall 9: Ein männlicher Patient stellte sich mit 66 Jahren zur Erstoperation eines pHPT vor. Da die präoperative Lokalisationsdiagnostik erfolglos blieb, erfolgte die Entscheidung zur bilateralen HE. Hier konnte eine, laut histologischem Befund, aktivierte und deutlich proliferierte Nebenschilddrüse entfernt werden. Postoperativ sanken die präoperativ deutlich erhöhten Kalziumwerte von bis zu 3,1 mmol/l auf Werte zwischen 2,3 und 2,7 mmol/l in den ersten postoperativen Tagen. Auch PTH sank von circa 260 ng/l auf 46 ng/l postoperativ. Es wurde von einer erfolgreichen operativen Therapie ausgegangen. Circa eineinhalb Jahre nach der Erstoperation wurde der Patient erneut mit einem Rezidiv des pHPT bei Kalziumwerten von 2,6 ng/l und PTH-Werten von 91-102 ng/l im Universitätsklinikum Marburg vorstellig. Es erfolgte eine erneute sonographische Untersuchung, allerdings ohne Nachweis eines Nebenschilddrüsenadenoms. Eine erneute Operation am Universitätsklinikum Marburg erfolgte bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht.

Fall 10: Bei einem männlichen Patienten, der sich mit 66 Jahren zur Erstoperation eines pHPT vorstellte, erfolgte bei konkordantem Befund in Sonographie und Szintigraphie eine minimalinvasive Therapie und Entfernung eines histologisch bestätigten Nebenschilddrüsenadenoms. Im Quick-PTH-Test zeigte sich kein adäquater Abfall des PTH-Wertes. Er lag postoperativ bei 146 ng/l. Der Kalziumwert persistierte bei 2,6 mmol/l. Der Patient wurde postoperativ über die Möglichkeit einer erneuten operativen Therapie mit bilateraler HE aufgeklärt, lehnte diese aber ab. Auch in einer Laborkontrolle vier Monate nach der Operation zeigte sich mit einem Kalzium-Wert von 2,7 mmol/l und einem PTH-Werten um 100 ng/l eine für einen pHPT typische Laborkonstellation.

Fall 11: Ein 66-jähriger männlicher Patient, stellte sich bei konkordantem Befund der sonographischen und szintigraphischen Bildgebung zur minimalinvasiven operativen Therapie im Universitätsklinikum Marburg vor. Es erfolgte die Entfernung eines Nebenschilddrüsenadenoms nach der es intraoperativ zum Abfall des PTH-Wertes auf 43 ng/l kam. Circa ein Jahr und neun Monate nach der Erstoperation wurde der Patient mit einem Kalziumwert von 2,6 mmol/l und einem leicht erhöhten PTH-Wert von 66 ng/l erneut im Universitätsklinikum Marburg vorstellig. Er erfüllt damit knapp die für die Studie festgelegten Rezidivkriterien. Es erfolgte eine erneute Bildgebung mittels Sonographie, Szintigraphie und MRT, ohne dass die Ortung eines Nebenschilddrüsenadenoms gelang. Von einer erneuten operativen Therapie wurde abgesehen.

Fall 12: Eine weibliche Patientin wurde im Alter von 49 Jahren bei hyperkalzämischer Krise mit Kalzium-Werten von bis zu 4,4 mmol/l und einem massiv erhöhten PTH-Wert von 868 ng/l im Uniklinikum Marburg vorstellig. Unter forcierter Diurese und Bisphosphonattherapie konnte die Patientin präoperativ stabilisiert und am Tag nach der Übernahme aus einem externen Krankenhaus operiert werden. Bei szintigraphisch und sonographisch konkordantem Befund rechts kaudal war zunächst eine minimalinvasive Therapie geplant, die aber zur unilateralen HE erweitert wurde. Es gelang die Entnahme eines Nebenschilddrüsenadenoms. Die PTH-Werte sanken nach der Operation zwar deutlich, lagen am zweiten postoperativen Tag aber noch immer bei 169 ng/l. Unter Kalziumsubstitution wurde versucht, den postoperativen Kalziumabfall zu verlangsamen. Die Werte lagen am ersten postoperativen Tag bei 3,8 mmol/l und sanken bis zur letzten Kalziumwertentnahme am vierten postoperativen Tag auf 2,6 mmol/l.

Fall 13: In einem weiteren Fall unterzog sich eine 73-jährige Patientin, bei nicht eindeutiger präoperativer Lokisationsdiagnostik, einer bilateralen HE. Es konnten ein Nebenschilddrüsenadenom gesichtet und entfernt werden sowie drei weitere Nebenschilddrüsen in normaler Position dargestellt, bioptisch gesichert und belassen werden. Der Kalziumwert sank zunächst von 2,8 mmol/l auf 2,5 mmol/l am ersten postoperativen Tag, bei einem PTH-Wert, der ebenfalls von 69 ng/l auf 46 ng/l sank. Circa zehn Tage nach der Operation erfolgte die erneute ambulante Vorstellung. Hier wurde ein Kalziumwert von 2,7 mmol/l bei einem PTH-Wert von 85 ng/l ermittelt. Szintigraphisch und im MRT konnte ein konklusiver Nebenschilddrüsenadenom-verdächtiger Befund im unteren Mediastinum festgestellt werden, so dass der Verdacht einer Persistenz bei einem zusätzlichen ektopen Nebenschilddrüsenadenom nahe lag. Bei milder Ausprägung des pHPT wurde allerdings von einer erneuten Operation abgesehen.

Fall 14: Eine 68-jährige Patientin stellte sich mit bereits langjährig bestehender PTH-Erhöhung und Osteoporose zur operativen Therapie des pHPT vor. Bei konkordantem Befund in Sonographie und Szintigraphie sollte die Operation zunächst minimalinvasiv erfolgen, wurde aber zu einer bilateralen HE mit Darstellung aller vier Nebenschilddrüsen erweitert. Es wurde ein Nebenschilddrüsenadenom links kaudal identifiziert und entfernt. Postoperativ kam es zu einem Abfall des Kalziumwertes von 2,7 mmol/l (am letzten präoperativen Tag) auf 2,3 mmol/l. Der PTH-Wert sank intraoperativ von 156 auf 30 ng/l. Circa vier Monate nach der Erstoperation wurde die Patientin wieder mit deutlich erhöhten PTH-Werten vorstellig (PTH 126 ng/l, Kalzium 2,5 mmol/l). In weiteren Kontrollen persistierten zwar die erhöhten PTH-Werte, bei Normokalzämie wurde aber von einer erneuten Operation abgesehen.

In der Zusammenschau aller oben genannten Fälle konnten ein Fall von Persistenz eines pHPT bei MEN, elf Fälle von Persistenz bei sporadischem pHPT und zwei Fälle von rezidivierendem sporadischem pHPT erhoben werden. Es handelte sich um neun weibliche und fünf männliche Patienten. In keinem Fall von Lithium-induzierten pHPT kam es zu einem Rezidiv oder einer Persistenz.

4.5.3.9 Rezidiv und Persistenz – Rolle der Gruppenzugehörigkeit

Nach Gruppenzugehörigkeit ergibt sich hinsichtlich der Rezidiv- und Persistenzraten das in *Tabelle 16* dargestellte Bild.

Tabelle 16: Rezidiv und Persistenz nach Gruppenzugehörigkeit

		Rezidiv/ Persistenz	Kein Rezidiv/ Persistenz	Gesamt (Reihe)
sporadischer pHPT	Anzahl	13	508	521
	Anteil an Spalte	92,86%	95,49%	95,42%
	Anteil an Zeile	2,50%	97,50%	
Lithium-induzierter pHPT	Anzahl	0	5	5
	Anteil an Spalte	0,00%	0,94%	0,92%
	Anteil an Zeile	0,00%	100,000%	
pHPT bei MEN	Anzahl	1	19	20
	Anteil an Spalte	7,14%	3,57%	3,67%
	Anteil an Zeile	5,00%	95,00%	
Gesamt (Spalte)	Anzahl	14	532	546
		2,56%	97,44%	

Der Tabelle sind für alle genannten Gruppen hohe Heilungsraten im Zuge der Erstoperation des pHPT zu entnehmen. Diese lagen in der Gesamtgruppe bei 97,44%, in der Gruppe mit sporadischem pHPT bei 97,50%, in der Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT bei 100% und in der Gruppe mit pHPT bei MEN bei 95,00%. Zwecks der Beurteilung, ob sich hinsichtlich der Rezidiv- und Persistenzraten zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied ergibt wurde ein exakter Test nach Fisher durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0,41 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit pHPT bei MEN und sporadischem pHPT hinsichtlich der Rezidiv- und Persistenzraten. Auch zwischen den Gruppen mit Lithium-induziertem pHPT und sporadischem pHPT konnte mit einem p-Wert von 1 im exakten Test nach Fisher kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

4.5.3.10. Rezidiv und Persistenz – Rolle der Operationsart

Abschließend soll beurteilt werden, ob sich abhängig von der gewählten Operationsmethode Unterschiede hinsichtlich der Rezidiv- und Persistenzraten ergeben. In *Tabelle 17* werden dazu die Raten bei bilateraler HE denjenigen bei minimalinvasiver Therapie bzw. unilateralem Vorgehen gegenübergestellt.

Tabelle 17: Rezidiv und Persistenz nach Operationsmethode

		Persistenz/Re- zidiv	keine Persis- tenz/Rezidiv	Gesamt (Zeile)
Bilaterale HE	Anzahl	7	235	242
	Anteil an Spalte	50,00%	44,17%	44,32%
	Anteil an Zeile	2,89%	97,11%	
minimalinvasive OP/ unilaterale HE	Anzahl	7	297	304
	Anteil an Spalte	50,00%	55,83%	55,68%
	Anteil an Zeile	2,30%	97,70%	
Gesamt (Spalte)	Anzahl	14	532	546
		2,56%	97,44%	
HE= Halsexploration; OP= Operation				

Auffällig sind die sehr ähnlichen Heilungsquoten von 97,11% bei bilateralen HE und 97,70% bei minimalinvasiven Operationen/unilateralen HE. Auch mittels exaktem Test nach Fisher konnte bei einem p-Wert von 0,787 kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erfolgsquoten der operativen Verfahren gezeigt werden.

4.5.4 pHPT – Vorstellungen zur Reoperation

Das sich anschließende Kapitel widmet sich den 40 dokumentierten und ausgewerteten Reoperationen mit pHPT. Wie im Kapitel 4.5.3 zu den Vorstellungen bei Erstoperation wird hierbei zunächst die Zusammensetzung des Kollektivs beschrieben. Es schließt sich eine Darstellung der gewählten Operationsmethoden an. Im Anschluss werden die beiden Gruppen mit sporadischem pHPT und pHPT bei MEN hinsichtlich der Ergebnisse in prä- und postoperativer Labordiagnostik, der Diagnosequalität sowie des Vorkommens von Rezidiven und Persistenzen miteinander verglichen. Weiterhin werden die Dauer der Nachbeobachtung sowie die Anzahl der entnommenen pathologischen Drüsen nach Gruppen dargestellt. Anders als im obigen Abschnitt zu den erfolgten Erstoperationen wird von statistischen Tests zur Häufigkeit multiglandulärer Erkrankungen nach Gruppen allerdings abgesehen. Dies liegt darin begründet, dass die Anzahl der in der Reoperation vorhandenen pathologischen Drüsen wesentlich von der Anzahl der bereits in den Voroperationen entfernten pathologischen Drüsen abhängig ist, wobei das Kollektiv in dieser Hinsicht bei sehr divergierender Anzahl an Voroperationen kaum vergleichbar erscheint, und die zurückliegenden histologischen Befunde häufig nicht zur Beurteilung vorliegen.

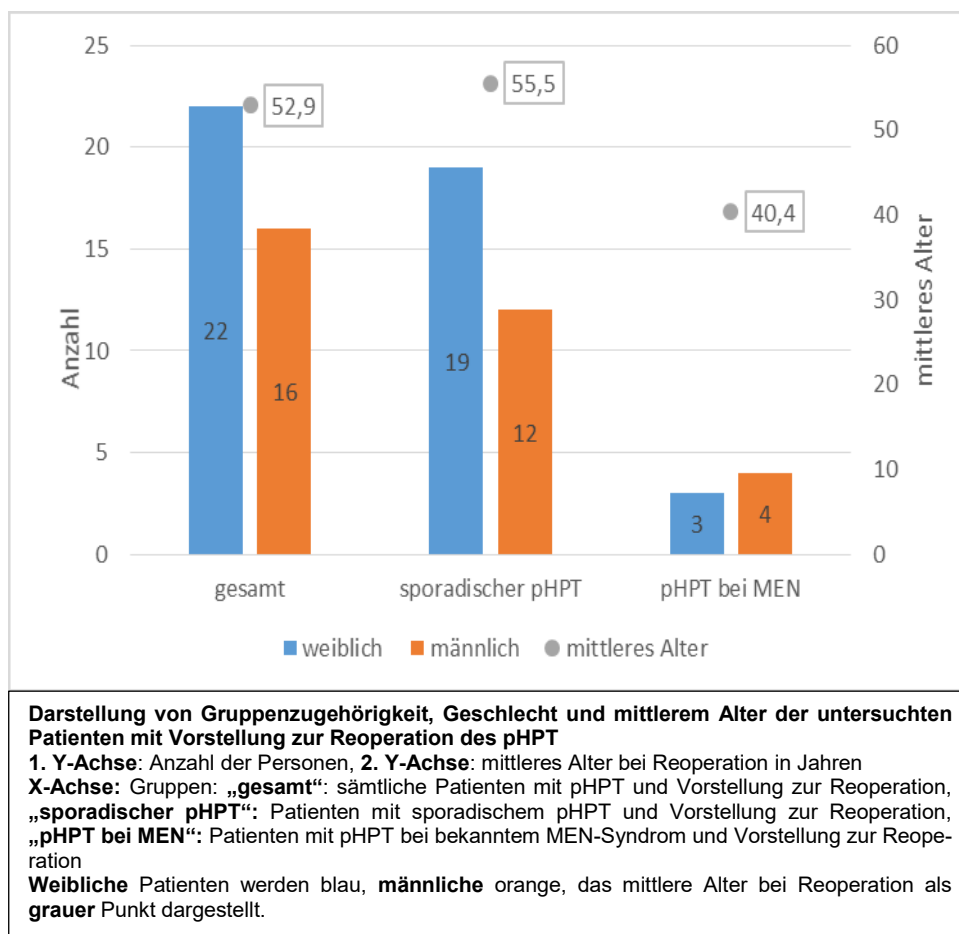
4.5.4.1 Zusammensetzung des Kollektivs bei Vorstellung zur Reoperation – Gruppenzugehörigkeit

Innerhalb des Beobachtungszeitraums vom 01.01.2004 bis zum 30.06.2013 fanden im Universitätsklinikum Marburg 40 Reoperationen bei 38 Patienten aufgrund eines persistierenden oder rezidivierenden pHPT statt. Unter ihnen waren 31 Patienten mit sporadischem pHPT sowie sieben Patienten mit pHPT bei einer MEN (s. 4.3.5 *Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung*). Bei keinem der Patienten, die sich zur Reoperation vorstellten fand sich gemäß Patientenunterlagen oder Fragebogen ein Hinweis eine Lithiumeinnahme mit Beginn vor Auftreten des pHPT.

Unter den 38 Patienten fanden sich 22 weibliche und 16 männliche Patienten (1,38:1). Die 40 erhobenen Reoperationen fanden in einem mittleren Alter von 52,88 Jahren statt ($SD \pm 12,72$; Med. 52,5).

In der Gruppe von 31 Patienten mit sporadischem pHPT fanden sich 19 weibliche und zwölf männliche Patienten. Zwei der weiblichen Patientinnen wurden noch im Beobachtungszeitraum erneut reoperiert, womit insgesamt 33 Reoperationen bei sporadischem pHPT stattfanden. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der 33 Reoperationen lag bei 55,52 Jahren ($SD \pm 12,25$; Med. 55).

Unter den sieben Patienten mit pHPT bei MEN, die sich zur Reoperation vorstellten, waren vier männliche und drei weibliche Patienten. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Reoperation lag unter ihnen bei 40,43 Jahren ($SD \pm 5,65$; Med. 31). Die beschriebenen Häufigkeiten sowie das mittlere Alter in den jeweiligen Gruppen zum Zeitpunkt der Reoperation werden in *Abb.29* graphisch dargestellt.

Abb.29: Reoperationen bei pHPT – Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht und mittleres Alter

4.5.4.2 Wahl der Operationsmethode

Wie in *Tabelle 18* dargestellt fanden 18 der 40 betrachteten Reoperationen als bilaterale HE und 22 als minimalinvasive Operation bzw. unilaterale HE statt (0,82:1). Bei Patienten mit Reoperation bei sporadischem pHPT lag das Verhältnis von bilateralen HE zu lokalisiertem Vorgehen bei 16 zu 17 (0,94:1) und bei den Patienten mit Reoperation bei pHPT bei MEN bei zwei zu fünf (0,4:1).

Tabelle 18: Operationsmethode bei Reoperation

Operationsmethode bei Reoperation		sporadischer pHPT	pHPT bei MEN	Gesamt (Zeilen)
bilaterale HE	Anzahl	16	2	18
	Anteil an Spalte	48,48%	28,57%	45,00%
	Anteil an Zeile	88,89%	11,11%	
minimalinvasive OP /unilaterale HE	Anzahl	17	5	22
	Anteil an Spalte	51,52%	71,43%	55,00%
	Anteil an Zeile	77,27%	22,73%	
Gesamt (Spalten)	Anzahl	33	7	40
		82,5%	17,5	
HE= Halsexploration; OP= Operation				

4.5.4.3 Ergebnisse prä- und postoperativer Labordiagnostik bei Vorstellung zur Reoperation

Die Erhebung der prä- und postoperativen Laborparameter bei den Reoperationen erfolgte unter den gleichen Gesichtspunkten wie die Erhebung der Laborparameter bei Erstoperation und wurde bereits eingehend erläutert (s. 3.5.3.2 *Laborparameter bei Vorstellungen zur Erst- oder Reoperation*). In den folgenden Kapiteln zu prä- und postoperativen Laborwerten werden jeweils zunächst die gefundenen Ergebnisse zusammenfassend beschrieben sowie in den Tabellen *Tabelle 19* und *Tabelle 21* die Mittelwerte, Standardabweichungen, der Median sowie die Anzahl der vorhandenen Messwerte für die erhobenen Laborparameter dargestellt. Dies erfolgt für die Gesamtzahl von 40 Reoperationen, die Reoperationen bei sporadischem pHPT und diejenigen bei pHPT bei MEN. Weiterhin beschäftigt sich das Kapitel mit der Frage, wie häufig die erhobenen Kalziumwerte prä- und postoperativ im hypo-, normo- oder hyperkalzämischen Bereich lagen. Dies wird in den *Tabelle 20* bzw. *Tabelle 22 bis Tabelle 24* dargestellt.

4.5.4.3.1 Präoperativ

Tabelle 19 stellt nachfolgend die präoperativen Laborparameter für die beiden Einzelgruppen und die Gesamtgruppe dar.

Tabelle 19: Präoperative Laborparameter bei Reoperation

	Sporadischer pHPT			pHPT bei MEN			Gesamtgruppe		
Laborparameter	Mean ¹⁰ (±SD ¹¹)	Med ¹²	n ¹³	Mean ¹⁰ (±SD ¹¹)	Med ¹²	n ¹³	Mean ¹⁰ (±SD ¹¹)	Med ¹²	n ¹³
Ca max.¹ (2,2-2,7)[mmol/l]	2,97 (±0,26)	2,90	33	2,71 (±0,15)	2,70	7	2,92 (±0,26)	2,90	40
Ca ionisiert² (1,16-1,33) [mmol/l]	1,73 (±0,25)	1,71	4	-	-	0	1,73 (±0,25)	1,71	4
PTH max³ (11-65) [ng/l]	265,70 (±242,63)	172	33	141,43 (±40,64)	152,00	7	243,95 (±225,49)	167,5	40
Phos. (anorg.)⁴ (0,8-1,6) [mmol/l]	0,67 (±0,22)	0,70	14	0,73 (±0,06)	0,70	3	0,68 (±0,20)	0,70	17
Ca-Urin/d⁵ (2,5-8) [mmol/d]	8,17 (±5,17)	9,50	6	-	-	0	8,17 (±5,17)	9,50	6
25-OH-Cholec.⁶ (20-50) [µg/l]	17,15 (±10,39)	17,60	6	12,65 (±5,87)	12,65	2	16,15 (±9,45)	16,80	9
1,25(OH)₂Cholec.⁷ (17-49 L.J.¹⁴: 30-80 ; ≥50 L.J.¹⁴: 25-60) [ng/l]	42,64 (±16,51)	35,70	7	45,60 (±17,11)	45,60	2	43,30 (±15,58)	35,70	9
Kreatinin (0,4-1,0) [mg/dl]	0,98 (±0,40)	0,89	33	0,85 (±0,21)	0,84	2	0,96 (±0,38)	0,86	40
GFR⁸ (80-140)[ml/min]	69,75 (±23,80)	66,50	8	93,25 (±19,31)	97,00	4	77,58 (±24,41)	81,50	12
alk. Phosphatase⁹ (38-126) [U/l]	87,03 (±36,87)	78,00	33	82,86 (±29,16)	80,00	7	86,30 (±35,34)	78,00	40
Erläuterungen: 1 maximales präoperatives Kalzium; 2 ionisiertes Kalzium 3 maximales präoperatives Parathormon; 4 anorganisches Phosphat; 5 Kalziumtagesausscheidung im Urin; 6 25-OH-Cholecalciferol; 7 1,25-(OH) ₂ -Cholecalciferol; 8 Glomeruläre Filtrationsrate; 9 alkalische Phosphatase; 10 Mittelwert; 11 Standardabweichung; 12 Median; 13 Stichprobenhäufigkeit; 14 Lebensjahr									

Die in den *Tabelle 19* gelisteten Laborparameter ergeben für alle Gruppen ein für den pHPT typisches Bild. So zeigte sich in der Gesamtgruppe ein mit 2,92 mmol/l deutlich über dem Referenzbereich (2,2-2,7mmol/l) liegender Mittelwert für Kalzium. Unter den Patienten mit sporadischem pHPT lag der Mittelwert bei 2,97 mmol/l deutlich und unter

Patienten mit pHPT bei MEN mit 2,71 im Mittel nur leicht über der Norm. Auch die ermittelten PTH-Werte lagen in allen Gruppen ein Vielfaches über der Norm (11-65ng/l). Hier lag der Mittelwert in der Gesamtgruppe bei 243,95 ng/l, in der Gruppe mit sporadischem pHPT bei 265,70 ng/l und in der Gruppe mit pHPT bei MEN bei 141,43 ng/l. Die ermittelten Phosphatwerte lagen mit 0,68 mmol/l in der Gesamtgruppe, 0,67 mmol/l in der Gruppe mit sporadischem pHPT und 0,73 mmol/l in der Gruppe mit pHPT bei MEN in allen Gruppen unter der Norm (0,8-1,6mmol/l). Es lagen nur Werte zur Kalziumtagesausscheidung im Urin aus der Gruppe mit sporadischem pHPT vor, welche sich mit 8,17 mmol/d im Mittel über den Referenzbereich (2,5-8mmol/d) erhöht zeigten. Daneben waren die präoperativen Werte für 25-OH-Cholecalciferol in allen drei Gruppen erniedrigt. Gleichzeitig lagen die Werte für 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol, alkalische Phosphatase und Kreatinin bei allen Gruppen innerhalb der Norm. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde in der Gruppe mit sporadischem pHPT im Mittel mit 69,75 ml/min (bei einem Normbereich von 80-140 ml/min) erniedrigt gemessen und lag in der Gesamtgruppe sowie der MEN-Gruppe im Mittel im Normbereich.

Wie in *Tabelle 20* dargestellt lagen unter den 40 erhobenen präoperativen Kalziumwerten elf und damit 27,5% in einem normokalzämischen Bereich zwischen 2,2 und 2,7 mmol/l. Weitere 29 lagen über dem Referenzbereich (hyperkalzämischer pHPT).

Tabelle 20: Reoperation bei pHPT – präoperative Normo- und Hyperkalzämie

Kalzium 2,2- 2,7 mmol/l (Normokalzämie)	Kalzium >2,7 mmol/l (Hyperkalzämie)
n= 11	n=29
27,5%	72,5%

4.5.4.3.2 Postoperativ

Tabelle 21 stellt die erhobenen postoperativen Laborparameter in der Gruppe der 40 Reoperationen dar.

Tabelle 21: Postoperative Laborparameter bei Reoperation

	Spora- discher pHPT			pHPT bei MEN			Gesamt- gruppe		
Labor- parameter	Mean ¹³ (±SD ¹⁶)	Med ¹⁴	n ¹⁵	Mean ¹³ (±SD ¹⁶)	Med ¹⁴	n ¹⁵	Mean ¹³ (±SD ¹⁶)	Med ¹⁴	n ¹⁵
Ca <3Tage postop. ¹ (2,2- 2,7)[mmol/l]	2,45 (±0,27)	2,40	33	2,32 (±0,20)	2,35	6	2,43 (±0,26)	2,40	39
Ca max. ² (2,2-2,7)[mmol/l]	2,55 (±0,25)	2,50	33	2,49 (±0,12)	2,50	7	2,54 (±0,23)	2,50	40
Ca min. ³ (2,2-2,7)[mmol/l]	2,20 (±0,23)	2,20	33	2,04 (±0,40)	1,90	7	2,17 (±0,27)	2,20	40
PTH (zeitl. Ca max.) ⁴ (11-65) [ng/l]	28,48 (±38,95)	13,00	33	32,09 (±44,68)	9,30	7	29,11 (±39,42)	13,00	40
PTH (zeitl. Ca min.) ⁵ (11- 65)[ng/l]	31,49 (±47,75)	14,00	33	42,43 (±40,07)	33,00	7	33,40 (±46,21)	16,50	40
Phos. (anorg.) ⁶ (0,8-1,6) [mmol/l]	0,80 (±0,24)	0,85	4	1,06 (±0,60)	0,90	5	0,94 (±0,44)	0,90	9
Ca-Urin/d ⁷ (2,5-8) [mmol/d]	12,00	12,00	1	8,87 (±6,24)	6,20	3	9,65 (±5,33)	9,10	4
25-OH-Cholec. ⁸ (20-50) [µg/l]	21,17 (±18,65)	23,90	3	14,45 (±0,35)	14,45	2	18,48 (±13,69)	14,70	5
1,25(OH) ₂ Cholec. ⁹ (17-49 LJ. ¹⁰ : 30- 80 ; ≥50 LJ. ¹⁰ : 25- 60) [ng/l]	32,13 (±31,98)	20,50	3	43,95 (±15,63)	43,95	4	36,86 (±24,78)	32,90	5
Kreatinin (0,4- 1,0) [mg/dl]	1,10 (±0,47)	0,98	32	0,95 (±0,30)	0,87	7	1,07 (±0,44)	0,92	39
GFR ¹¹ (80- 140)[ml/min]	64,13 (±22,09)	68,00	8	83,25 (±22,43)	82,00	4	70,50 (±23,16)	71,50	12
alk. Phosphatase ¹² (38-126) [U/l]	80,83 (±36,03)	75,00	29	70,43 (±20,02)	68,00	7	78,81 (±33,53)	68,50	36
Erläuterungen: 1 unmittelbar postoperatives Kalzium (<3 Tage); 2 maximales postoperatives Kalzium; 3 minimales postoperatives Kalzium 4 Parathormon zum Zeitpunkt des maximalen postoperativen Kalziums; 5 Parathormon zum Zeitpunkt des minimalen postoperativen Kalziums; 6 Phosphat (anorganisch); 7 Kalziumtagesausscheidung im Urin; 8 25-OH-Cholecalciferol; 9 1,25-(OH) ₂ -Cholecalciferol; 10 Lebensjahr; 11 Glomeruläre Filtrationsrate; 12 alkalische Phosphatase; 13 Mittelwert; 14 Median; 15 Stichprobenhäufigkeit; 16 Standardabweichung									

Zusammenfassend zeigten sich die unmittelbar postoperativ und maximal postoperativ erhobenen Mittelwerte für Kalzium in allen Gruppen innerhalb des Normbereichs von 2,2

bis 2,7 mmol/l. Die minimal postoperativ ermittelten Kalziumwerte lagen sowohl innerhalb der Gesamtgruppe mit 2,17 mmol/l, in der Gruppe mit sporadischem pHPT mit 2,20 mmol/l und in der Gruppe mit pHPT bei MEN mit 2,04 mmol/l unterhalb der Norm.

Weiterhin kam es in allen Gruppen zu einer Normalisierung der Mittelwerte für PTH. Die Phosphatwerte lagen im Mittel über den präoperativ ermittelten Werten und zeigten sich postoperativ ebenfalls im Normbereich (0,8-1,6 mmol/l). Die ermittelten Mittelwerte für 25-OH-Cholecalciferol lagen im erniedrigten bzw. in der Gruppe mit sporadischem pHPT im niedrig normalen Bereich, während diejenigen für 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol in allen Gruppen innerhalb des Normbereichs lagen. Insgesamt lagen nur von vier der 40 Patienten postoperativ ermittelte Werte für die Kalziumtagesausscheidung im Urin vor, welche im Mittel mit 9,65 mmol/d nach wie vor über den Normbereich von 2,5-8 mmol/d erhöht waren. Dies hängt allerdings damit zusammen, dass es bei zwei dieser vier Patienten erneut zu einem Rezidiv bzw. einer Persistenz des pHPT und damit einhergehenden hohen Werten für die Kalziumtagesausscheidung kam.

Wie *Tabelle 22* zeigt lagen unter den 39 vorliegenden unmittelbar postoperativ gemessenen Kalziumwerten (erster bis dritter postoperativer Tag) 12,82% mit Werten unter 2,2 mmol/l im hypokalzämen, 71,79% im normokalzämen und 15,38% mit Werten >2,7 mmol/l im hyperkalzämen Bereich.

Tabelle 22: Reoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem unmittelbar postoperativ ermittelten Kalziumwert (<3. Postoperativer Tag)

Kalzium <2,2 mmol/l (Hypokalzämie)	Kalzium 2,2-2,7 mmol/l (Normokalzämie)	Kalzium >2,7 mmol/l (Hyperkalzämie)
n=5	n=28	n=6
12,82%	71,79%	15,38%

Von allen 40 Patienten, die sich zur Reoperation vorstellten, lag ein postoperativer Kalziumwert vor. Es wurde der bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (spätestens am 30.04.2014) jemals minimal und maximal gemessene Kalziumwert erhoben. Die Einordnung der minimal postoperativ ermittelten Kalziumwerte wird in *Tabelle 23* dargestellt. Sie lagen in 45,00% der Fälle im hypokalzämen und in 55,00% der Fälle im normokalzämen Bereich. Damit konnten bei 45% der Patienten (18 von 40) postoperativ mindestens einmal Kalziumwerte unterhalb der Norm ermittelt werden konnten (s *Tabelle 24*).

Tabelle 23: Reoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem minimal postoperativ ermittelten Kalziumwert

Kalzium <2,2 mmol/l (Hypokalzämie)	Kalzium 2,2-2,7 mmol/l (Normokalzämie)	Kalzium >2,7 mmol/l (Hyperkalzämie)
n=18	n=22	n=0
45,00%	55,00%	0,00%

Weiterhin wird die Einordnung der postoperativ maximal ermittelten Kalziumwerte in *Tabelle 24* dargestellt. Demnach lagen unter den 40 ermittelten Kalziumwerten 2,5% im hypo-, 75,00% im normo- und 22,50% im hyperkalzämen Bereich. Dementsprechend konnten in insgesamt neun der 40 Fälle (22,5%) unter den im Universitätsklinikum Marburg ermittelten Werten postoperativ mindestens einmal Kalziumwerte im hyperkalzämen Bereich festgestellt werden. Bei insgesamt fünf der 40 Patienten wurden die in der Studie festgelegten Kriterien für Rezidiv- oder Persistenz postoperativ erfüllt (s. 4.5.4.7 *Rezidiv und Persistenz bei Reoperation*).

Tabelle 24: Reoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem maximal postoperativ ermittelten Kalziumwert

Kalzium <2,2 mmol/l (Hypokalzämie)	Kalzium 2,2-2,7 mmol/l (Normokalzämie)	Kalzium >2,7 mmol/l (Hyperkalzämie)
n=1	n=30	n=9
2,50%	75,00%	22,5%

4.5.4.4 Diagnosequalität des pHPT bei Reoperation

Die Beurteilung der Diagnosequalität bei Reoperation anhand des Vorliegen eines erhöhten präoperativen Kalziumwertes, eines erhöhten präoperativen PTH-Wertes und anhand des Vorliegens eines positiven histologischen Befundes (s. 3.5.5 *Diagnosequalität*) ergab das in *Tabelle 25* wiedergegebene Bild.

Tabelle 25: Diagnosequalität des pHPT bei Reoperation

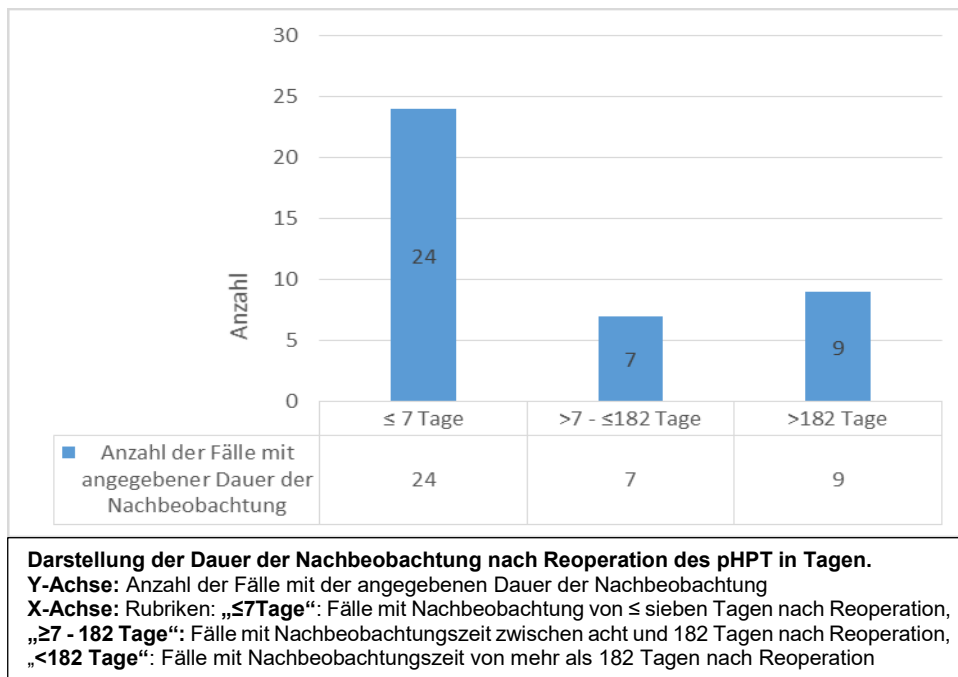
		sporadischer pHPT	pHPT bei MEN	Gesamt (Zeile)
Diagnosequalität 1	Anzahl	28	3	31
	Anteil an Spalte	84,85%	42,86%	77,50%
	Anteil an Zeile	90,32%	9,68%	
Diagnosequalität 2	Anzahl	5	4	9
	Anteil an Spalte	15,15%	57,14%	22,50%
	Anteil an Zeile	55,56%	44,44%	
Gesamt (Spalte)		33	7	40

Demnach konnten in 77,5% bzw. 31 von 40 Fällen aufgrund eines erhöhten präoperativen PTH- und Kalziumwertes sowie anhand des histologischen Befundes die Diagnosequalität „1“ vergeben werden. In allen verbliebenen neun Fällen wurde die Diagnosequalität von „2“ aufgrund einer präoperativen Normokalzämie vergeben, gegebenenfalls in Kombination mit dem Nicht-Erfüllen weiterer Kriterien. Im exakten Test nach Fischer zeigte sich mit einem p- Wert von 0,034 ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Diagnosequalität zwischen den beiden Gruppen mit sporadischem pHPT und pHPT bei MEN. Dieser liegt am ehesten in dem hohen Anteil präoperativer Normokalzämie nach gegenwärtigem Referenzwert von 57,14% an den Reoperationen des pHPT bei MEN begründet.

4.5.4.5 Nachbeobachtungszeit bei Reoperation

Die Definition der Nachbeobachtungszeit wurde im Kapitel 3.5.6 *Nachbeobachtungszeit* beschrieben. Hiernach lag die mittlere Nachbeobachtungsdauer nach der Reoperation bei 308 Tagen (Min.: 1; Max.: 3507) und bei einem Median von fünf Tagen. In 24 Fällen lag eine Nachbeobachtungszeit von \leq sieben Tagen vor, in sieben Fällen lag die Nachbeobachtungszeit zwischen sieben und 182 Tagen (circa 6 Monaten), und in neun Fällen betrug sie über sechs Monate (s. Abb 30)

Abb 30: Dauer der Nachbeobachtung bei Reoperation in Tagen



4.5.4.6 Anzahl histologisch betroffener Drüsen

Die Anzahl der innerhalb der Reoperation jeweils entfernten adenomatös oder hyperplastisch veränderten Nebenschilddrüsen wird in *Tabelle 26* dargestellt.

Tabelle 26: Anzahl histologisch betroffener Drüsen bei Reoperation

Anzahl betroffener Drüsen		sporadischer pHPT	pHPT bei MEN	Gesamt (Zeile)
null		3	1	4
	Anteil an Spalte	9,09%	14,29%	10,00%
	Anteil an Zeile	75,00%	25,00%	
eine		26	5	31
	Anteil an Spalte	78,79%	71,43%	77,50%
	Anteil an Zeile	83,87%	16,13%	
zwei		4	0	4
	Anteil an Spalte	12,12%	0,00%	
	Anteil an Zeile	100,00%	0,00%	10,00%
drei		0	1	1
	Anteil an Spalte	0,00%	14,29%	2,50%
	Anteil an Zeile	0,00%	100,00%	
Gesamt (Spalte)		33	7	40

In einem Großteil von 77,50% der Fälle erfolgte demnach im Zuge der Reoperation die Entnahme eines pathologisch veränderten Nebenschilddrüsenadenoms. Dabei lag der Anteil in der Gruppe mit sporadischem pHPT bei 78,79% und in der Gruppe mit pHPT bei MEN bei 71,43%. Darüber hinaus erfolgte in 12,12% der Fälle mit sporadischem pHPT die Entnahme zweier Nebenschilddrüsenadenome und in drei Fällen mit sporadischem pHPT sowie einem Fall von pHPT bei MEN konnte das pathologische Nebenschilddrüsenadenom intraoperativ nicht identifiziert werden oder das entnommene Gewebe wurde als normales Nebenschilddrüsengewebe klassifiziert (s. 4.5.4.6.1 *Erläuterung zu Patienten mit „null“ identifizierten betroffenen Drüsen*). Weiterhin erfolgte in einem Fall von pHPT bei MEN (14,29%) die Entnahme dreier hyperplastischer Nebenschilddrüsen im Zuge der Reoperation.

4.5.4.6.1 Erläuterung zu Patienten mit „null“ identifizierten betroffenen Drüsen

In zwei Fällen von sporadischem pHPT konnte intraoperativ keine pathologisch veränderte Nebenschilddrüse identifiziert werden. Es handelte sich in einem dieser beiden Fälle um eine Patientin, die sich bei Parathyreomathose zur Fünfteroperation des pHPT im Uniklinikum Marburg vorstellte. Intraoperativ konnte kein pathologisch verändertes

Nebenschilddrüsengewebe dargestellt werden und es kam zu einer Persistenz der Erkrankung. Die später ebenfalls im Beobachtungszeitraum erfolgte Sechstoperation war schließlich erfolgreich (s. 4.5.4.7.1 *Rezidiv und Persistenz bei Reoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 1*)

Im zweiten Fall handelte es sich um einen Patienten mit sporadischem pHPT, der sich mit Zustand nach einer zurückliegenden Dreieinhalbdrüsenresektion bei einer Vierdrüsenhyperplasie mit persistierender Erkrankung im Uniklinikum Marburg vorstellte. Sonographisch und szintigraphisch wurde ein Adenom rechts kaudal vermutet. In einer bilateralen HE konnte die pathologisch veränderte Nebenschilddrüse allerdings nicht gefunden werden und auch im histologischen Befund konnte kein Nebenschilddrüsengewebe identifiziert werden. Dennoch kam es postoperativ zu einem ausgeprägten Hypoparathyreoidismus.

Darüber hinaus wurden bei einer Patientin mit sporadischem pHPT (Zustand nach Zweidrüsenresektion) und einem Patienten mit pHPT bei MEN (Zustand nach Dreieinhalbdrüsenresektion) das entfernte Gewebe, das sich intraoperativ vergrößert darstellte, im pathologischen Befund als „normales“ Nebenschilddrüsengewebe bezeichnet. Da es nach Entfernung der betreffenden Drüsen nicht zu einer erneuten Persistenz der Erkrankung kam, ist dennoch davon auszugehen, dass das der Erkrankung zugrunde liegende Nebenschilddrüsenadenom intraoperativ entfernt wurde.

4.5.4.7 Rezidiv und Persistenz bei Reoperation

Gemäß den im Universitätsklinikum Marburg vorliegenden postoperativen Laborwerten konnten in fünf der 40 Fälle von Reoperationen eine Persistenz oder ein erneutes Rezidiv der Erkrankung nach definierten Kriterien (s. 3.5.4 *Rezidiv oder Persistenz*) festgestellt werden. Es handelte sich in allen fünf Fällen um weibliche Patienten. Dabei kam es in drei Fällen von sporadischem pHPT sowie in einem Fall von pHPT bei MEN zu einer persistierenden Erkrankung. In einem weiteren Fall von pHPT bei MEN kam es nach mehr als sechs Monaten zu einem Rezidiv des pHPT (s. 4.5.4.7.1 *Rezidiv und Persistenz bei Reoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 4*). Zwei der genannten Patientinnen mit sporadischem pHPT wurden noch innerhalb des Beobachtungszeitraums erfolgreich ein weiteres Mal operiert (s. 4.5.4.7.1 *Rezidiv und Persistenz bei Reoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 1 und 3*)

Demnach konnten in 87,5% der erfolgten 40 Reoperationen (35 von 40) eine Heilung erreicht werden. In den restlichen 12,5% (5 von 40) kam es zu einem Rezidiv oder einer Persistenz der Erkrankung.

4.5.4.7.1 Rezidiv und Persistenz bei Reoperation – Charakterisierung der Fälle

Im Folgenden sollen die einzelnen Fälle von Rezidiv oder Persistenz nach erfolgter Reoperation erläutert werden.

Fall 1: Es handelt sich um eine Patientin, die sich bei sporadischem pHPT zur Fünfteroperation des pHPT im Universitätsklinikum Marburg vorstellte. Die Patientin wurde 2005 im Alter von 49 Jahren mit mehrfach-persistentem/rezidivierenden pHPT bei Parathyreomatose im Universitätsklinikum Marburg vorstellig. In den extern erfolgten vier Voroperationen waren insgesamt bereits vier Epithelkörperchen entfernt worden. In der ersten Operation wurde dabei ein Nebenschilddrüsenadenom links oben entfernt; in der zweiten stellte sich das entfernte Gewebe als Fett und Thymusgewebe heraus; in der Drittoperation erfolgte eine Epithelkörperchenentfernung links unten sowie eine linksseitige Hemithyreoidektomie und in der Viertoperation schließlich die Entfernung beider rechtsseitigen Nebenschilddrüsen sowie die rechtsseitige Hemithyreoidektomie. Die Fünfteroperation 2005 in Marburg war ebenfalls nicht erfolgreich, und trotz in der Lokalisationsdiagnostik mittels Sonographie und Szintigraphie vermutetem Befund links kranial konnte intraoperativ bei intensiver Suche und Sternotomie kein Nebenschilddrüsenadenom identifiziert werden (s. *4.5.4.6.1 Erläuterung zu Patienten mit „null“ identifizierten betroffenen Drüsen*). Der Kalziumwert lag am zweiten Tag postoperativ bei 2,5 mmol/l bei einem PTH-Wert von 70ng/l. Vor der darauffolgenden Sechstoperation im April 2014 im Uniklinikum Marburg konnte die pathologisch veränderte Nebenschilddrüse in Sonographie und Szintigraphie kongruent dargestellt werden und mittels einseitigem operativem Vorgehen schließlich linksseitig aktiviertes und proliferiertes Nebenschilddrüsengewebe entfernt werden. Es kam intraoperativ zu einem adäquaten Abfall der PTH-Konzentration von 96 auf 13 ng/l. Da die sechste Operation vor dem 30.04.2014 (dem Ende der Nachbeobachtungen aller berücksichtigten Patienten) stattfand, wurde sie in der Datenerhebung berücksichtigt.

Fall 2: Es handelt sich um eine Patientin mit sporadischem pHPT, die sich Zweitoperation vorstellte. Bei der Patientin fand im Alter von 54 Jahren die Erstoperation eines pHPT mit Nebenschilddrüsenresektion statt. Bei unvollständiger Aktenlage ist unklar, ob es danach zu einem Rezidiv oder zu einer Persistenz der Erkrankung kam. Sie stellte

sich im Alter von 73 Jahren zur Reoperation des pHPT im Universitätsklinikum Marburg vor. Sonographisch und szintigraphisch wurde der Verdacht auf das Vorliegen von Nebenschilddrüsenadenomen rechts und links gestellt. Intraoperativ wurden die beiden lokalisierten Nebenschilddrüsenadenome entfernt und histologisch das Vorliegen von proliferiertem und aktiviertem Nebenschilddrüsenengewebe in beiden Fällen bestätigt. Laborchemisch zeigten sich dennoch postoperativ persistierende erhöhte PTH- und Kalziumwerte (PTH-Werte zwischen 75 und 175 ng/l in der ersten postoperativen Woche, bei Kalziumwerten zwischen 2,4 und 2,8 mmol/l).

Fall 3: Bei dem dritten Fall handelt es sich um eine Patientin mit sporadischem pHPT, die sich zur Drittoperation im Universitätsklinikum Marburg vorstellte. Bei ihr lag gemäß Unterlagen eine Parathyreomatose vor. Im Alter von 51 Jahren kam es in der Erstoperation zu einer Eröffnung eines zystischen Nebenschilddrüsenadenoms, wobei vermutlich pathologisches Nebenschilddrüsenengewebe versprengt wurde. In einer zweiten Operation wurden zwei Nebenschilddrüsenadenome entfernt. In der betrachteten Drittoperation im Alter von 56 Jahren im Uniklinikum Marburg wurde zwar im Bereich der rechten Seite des Kehlkopfs hyperplastisches Nebenschilddrüsenengewebe entfernt, die PTH- und Kalziumwerte blieben aber postoperativ persistierend pathologisch erhöht (PTH am ersten postoperativen Tag bei 398 ng/l bei einem Kalzium-Wert von 2,9 mmol/l). Es erfolgte eine erneute Operation im Jahr darauf. Hier wurde mittels MRT und Szintigraphie retroösophageal rechts lokalisiertes hyperplastisches Nebenschilddrüsenengewebe entfernt. Nach dieser vierten Operation sanken die Kalzium-Werte adäquat auf Werte zwischen 2,2 und 2,4 mmol/l bei einem PTH-Wert von 30 ng/l.

Fall 4: Der vierte Fall stellt eine Patientin mit MEN1 dar, die zur Zweitoperation eines pHPT im Universitätsklinikum Marburg vorstellig wurde. Bei der Patientin war vor Beginn des Beobachtungszeitraums im Universitätsklinikum Marburg im Alter von 20 Jahren eine totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsenengewebe in den Unterarm erfolgt. Im Alter von 31 Jahren stellte sie sich erneut mit pHPT im Universitätsklinikum Marburg vor. Beim Vorliegen eines Transplantatrezidivs wurde das Transplantat aus dem Unterarm entfernt. Es kam zu einem adäquaten Absinken der Kalzium und PTH-Werte. Im darauf folgenden Jahr zeigte sich bei der Patientin mit einem PTH-Wert von 106 ng/l und einem Kalziumwert von 2,6 mmol/l ein erneutes Rezidiv des pHPT.

Fall 5: Hierbei handelt es sich um eine Patientin mit MEN2a, die sich zur Zweitoperation im Universitätsklinikum Marburg vorstellte. Bei der Patientin war im Alter von 37 Jahren eine totale Thyreoidektomie bei medullärem Schilddrüsenkarzinom sowie eine Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den rechten Muskel sternokleidomastoideus erfolgt. Schon damals hatte gemäß der Patientenunterlagen ein pHPT vorgelegen. Die Patientin stellte sich im Alter von 47 Jahren bei einem Rezidiv des pHPT im Universitätsklinikum Marburg vor. In der präoperativen Bildgebung mittels Sonographie und Szintigraphie wurde der Verdacht auf ein Rezidiv im Bereich des Autotransplantats gestellt. Das Autotransplantat wurde entfernt. Am dritten postoperativen Tag wurden mit einem PTH-Wert von 89 ng/l und einem Kalziumwert von 2,6 mmol/l die in der Studie definierten Persistenzkriterien (s. 3.5.4 *Rezidiv oder Persistenz*) erfüllt. Spätere Laborwerte liegen von der Patientin nicht vor.

4.5.4.8 Rezidiv und Persistenz – Rolle der Gruppenzugehörigkeit

Tabelle 27 stellt die ermittelten Häufigkeiten von Rezidiv- und Persistenzraten aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit dar.

Tabelle 27: Rezidiv und Persistenz bei Reoperation nach Gruppenzugehörigkeit

		Rezidiv/Persistenz	Kein Rezidiv/ Persistenz	Gesamt (Reihe)
sporadischer pHPT	Anzahl	3	30	33
	Anteil an Spalte	60,00%	85,71%	82,50%
	Anteil an Zeile	9,09%	90,91%	
pHPT bei MEN	Anzahl	2	5	7
	Anteil an Spalte	40,00%	14,29%	17,50%
	Anteil an Zeile	28,57%	71,43%	
Gesamt (Spalte)	Anzahl	5	35	40
		12,50%	87,50%	

Demnach konnten im Gesamtkollektiv von 40 Reoperationen in 87,50% gemäß laborchemischem Befund eine Heilung erreicht werden. In den restlichen 12,50% kam es zu einem Rezidiv oder einer Persistenz der Erkrankung. In der Gruppe von Reoperationen bei pHPT bei MEN lag die Heilungsrate mit 71,43% zwar deutlich unter der Heilungsrate von 90,91% unter Patienten mit Reoperation bei sporadischem pHPT, im exakten Test nach Fisher ergab sich mit einem p-Wert von 0,204 aber kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.5.4.9 Rezidiv und Persistenz – Rolle der Operationsart

Abschließend soll auch hinsichtlich der Reoperationen beurteilt werden, ob sich abhängig von der gewählten Operationsmethode Unterschiede in Bezug auf die Rezidiv- und Persistenzraten ergeben. Dazu werden die Raten bei bilateralen HE denjenigen bei minimalinvasiver Therapie bzw. unilateralem Vorgehen gegenübergestellt (*Tabelle 28*).

Tabelle 28: Rezidiv und Persistenz bei Reoperation nach Operationsmethode

		Persistenz/Re- zidiv	keine Persis- tenz/Rezidiv	Gesamt (Zeile)
Bilaterale HE	Anzahl	2	16	18
	Anteil an Spalte	40,00%	45,71%	45,00%
	Anteil an Zeile	11,11%	88,89%	
minimalinvasive OP/ unilaterale HE	Anzahl	3	19	22
	Anteil an Spalte	60,00%	54,29%	55,00%
	Anteil an Zeile	13,64%	86,36%	
Gesamt (Spalte)	Anzahl	5	35	40
		12,50%	87,50%	
HE= Halsexploration; OP= Operation				

Bei nahezu identischen Heilungsraten von 88,89% nach bilateraler HE und 86,36% nach minimalinvasivem/unilateralem Verfahren und einem p-Wert von 1 im exakten Test nach Fisher konnte kein Unterschied hinsichtlich der Erfolgsraten der operativen Therapieverfahren gezeigt werden.

4.5.5 pHPT – Vorstellung zur Nachkontrolle

Insgesamt wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums 55 Patienten zu einer Nachkontrolle bei Zustand nach ein- oder mehrmaliger operativer Therapie eines pHPT (entweder in einem externen Krankenhaus oder im Universitätsklinikum Marburg vor dem 01.01.2004) im Universitätsklinikum Marburg vorstellig, ohne dass eine erneute operative Therapie erfolgte. Unter ihnen waren 38 Patienten mit pHPT bei MEN, 16 Patienten mit sporadischem pHPT sowie eine Patientin mit Lithium-induziertem pHPT (s. 4.3.5 *Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung*). Die genannten Patienten sowie die Anzahl der zurückliegenden Operationen wurden bereits im Kapitel 4.5.1 *Beschreibung der Gruppenzusammensetzungen* berücksichtigt und beschrieben. Da die operative

Therapie des pHPT in dieser Gruppe nicht innerhalb des Beobachtungszeitraums erfolgte, wird auf eine Analyse der Operationsmethode und -ergebnisse sowie der Anzahl der betroffenen Drüsen in dieser Gruppe verzichtet. Sie wurden lediglich im Versand der Fragebögen mit berücksichtigt.

4.5.6 Sonographie und Szintigraphie in der Lokalisationsdiagnostik des pHPT

Zur Beurteilung der Sensitivität hinsichtlich der Detektion und korrekten Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen oder hyperplastischen Nebenschilddrüsen wurde, wie im Abschnitt 3.5.8.3 *Beurteilung der Sensitivität der präoperativen Bildgebung* beschrieben, zwischen ein- und mehrdrüsigen Erkrankungen unterschieden.

Gemäß der Formel

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positive Befunde}}{\text{richtig positive} + \text{falsch negative Befunde}}$$

wurde die Sensitivität als der Anteil der mittels bildgebender Diagnostik korrekt als pathologisch erkannter Drüsen an allen intraoperativ identifizierten pathologischen Drüsen definiert.

4.5.6.1 Sensitivität der Nebenschilddrüsenultraschallsonographie

In 507 Fällen von eindrüsiger Erkrankung lagen die Ergebnisse der präoperativen sonographischen Lokalisationsdiagnostik dokumentiert vor und konnten in die Berechnung der Sensitivität mit einbezogen werden (s. *Tabelle 29*).

Tabelle 29: Nebenschilddrüsenultraschallsonographie bei eindrüsigen Erkrankungen

	Richtig positive Befunde	Falsch negative Befunde	Gesamtanzahl der Nebenschilddrüsenadenome
Anzahl	362	145	507
Anteil an Zeile	71,40%	28,60%	

Als richtig positive Befunde galten nur solche bei denen sowohl die Angabe der Seite als auch die Höhenangabe (apikal/basal) mit dem Operationsergebnis übereinstimmten. Die genannten Werte ergeben eingefügt in die dargestellte Formel zur Berechnung der Sensitivität eine errechnete Sensitivität der Nebenschilddrüsenultraschallsonographie von 71,40% für eindrüsiger Erkrankungen.

$$\text{Sensitivität Sonographie (eindrüsige Erkrankungen)} = \frac{362}{362 + 145} = 0,7140$$

$$= 71,40\%$$

Darüber hinaus lagen wie in *Tabelle 30* dargestellt in 45 der als mehrdrüsig definierten Erkrankungen die Ergebnisse der präoperativen Sonographie dokumentiert vor und konnten mit dem Operationsbefund verglichen werden. Innerhalb dieser 45 erfolgten Operationen konnten 117 Nebenschilddrüsenadenome bzw. hyperplastische Nebenschilddrüsen identifiziert werden oder ihr Vorliegen wurde bei persistierender Erkrankung angenommen (s. 3.5.8.3 *Beurteilung der Sensitivität der präoperativen Bildgebung*).

Tabelle 30: Nebenschilddrüsenultraschall bei mehrdrüsigen Erkrankungen

	Richtig positive Befunde	Falsch negative Befunde	Gesamtanzahl der Nebenschilddrüsenadenome
Anzahl	31	86	117
Anteil an Zeile	26,50%	73,50%	

Auch im Falle der mehrdrüsigen Erkrankungen wurde die Sensitivität der Nebenschilddrüsenultraschall mit Hilfe der oben genannten Formel errechnet. Hieraus ergab sich wie in der folgenden Rechnung dargestellt eine Sensitivität von 26,50%.

$$\text{Sensitivität Sonographie (mehrdrüsiges Erkrankungen)} = \frac{31}{31 + 87} = 0,2650 = 26,50\%$$

4.5.6.2 Sensitivität der Nebenschilddrüsen-^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie

Wie auch im Falle der Sonographie geschehen, wurde in der Berechnung der Sensitivität der präoperativen ^{99m}Technetium-Sestamibi-Szintigraphie zwischen ein- und mehrdrüsigen Erkrankungen unterschieden. In 472 Fällen waren bei als eindrüsig definierter Erkrankung die Ergebnisse der präoperativen ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie dokumentiert und konnten beurteilt werden (s. *Tabelle 31*).

Tabelle 31: Nebenschilddrüsen-^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie bei eindrüsigen Erkrankungen

	Richtig positive Befunde	Falsch negative Befunde	Gesamtanzahl der Nebenschilddrüsenadenome
Anzahl	329	143	472
Anteil an Zeile	69,70%	30,29%	

Als richtig positive Befunde galten auch hier nur solche bei denen sowohl die Angabe der Seite als auch die Höhenangabe (apikal/basal) mit dem Operationsergebnis übereinstimmten. Aus den in Tabelle 41 dargestellten Ergebnissen ergab sich in der Berechnung der Sensitivität der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie eine Sensitivität von 69,70% für eindrüsige Erkrankungen.

$$\text{Sensitivität Szintigr. (eindrüsige Erkrankungen)} = \frac{329}{329 + 143} = 0,6907 = 69,70\%$$

Weiterhin waren in 38 der als mehrdrüsige definierten Erkrankungen die Ergebnisse der präoperativen Szintigraphie dokumentiert und konnten mit dem Operations- und histologischen Befund verglichen werden. In den genannten 38 Operationen wurden insgesamt 100 Nebenschilddrüsenadenome bzw. hyperplastische Nebenschilddrüsen identifiziert werden oder ihr Vorliegen wurde bei persistierender Erkrankung angenommen (s. 3.5.8.3 *Beurteilung der Sensitivität der präoperativen Bildgebung*). Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Nebenschilddrüsen-^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie bei mehrdrüsigen Erkrankungen

	Richtig positive Befunde	Falsch negative Befunde	Gesamtanzahl der identifizierten Nebenschilddrüsenadenome
Anzahl	25	75	100
Anteil an Zeile	25,00%	75,00%	

Gemäß der Formel zur Errechnung der Sensitivität ergab sich eine Sensitivität von 25% bei der Darstellung multiglandulärer Erkrankungen für das Verfahren der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie

$$\text{Sensitivität Szintigr. (mehrdrüsiges Erkrankungen)} = \frac{25}{25 + 75} = 0,2500 = 25,00\%$$

Damit zeigten sich bezüglich eindrüsiges Erkrankungen in Sonographie und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi- Szintigraphie ähnliche Sensitivitätsraten von 71,40% und 69,70%. Bezüglich der Diagnostik mehrdrüsiges Erkrankungen wiederum fanden sich bei beiden Untersuchungsmethoden niedrige Sensitivitätsraten in der Detektion hyperplastischer Nebenschilddrüsen von 26,50% in der Sonographie und 25,00% in der Sestamibi-Szintigraphie.

5 **Diskussion**

Im folgenden Kapitel werden die in der Studie gefundenen Ergebnisse im Kontext der aktuellen Forschung diskutiert. Ziel der Studie war es zunächst, einen Einblick darüber zu erhalten, wie häufig sich unter Patienten mit pHPT im Universitätsklinikum Marburg solche mit Lithium-induziertem, sporadischem und MEN-assoziiertem pHPT finden (s. *2.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit*). Dabei wurde erstmalig in Deutschland die anteilige Häufigkeit des Lithium-induziertem pHPT an einem Kollektiv mit Patienten mit pHPT untersucht.

5.1 **Identifizierte Patienten – Gruppenzugehörigkeit**

Seit der Erstbeschreibung durch Garfinkel et al. (1973) besteht große Uneinigkeit darüber, wie häufig es unter Patienten mit Lithiumeinnahme zur Ausbildung eine pHPT kommt. Meehan et al. (2015) drückten in ihrem Literaturreview gar aus, dass der Kalziumzusammenhang zwischen Lithium und HPT „uneindeutig“ und „umstritten“ sei.

Festzuhalten bleibt aber, dass Veränderungen im Kalzium- und PTH-Stoffwechsel unter Lithiumtherapie mehrfach nachgewiesen werden konnten. Sie konnten auch beim Vergleich zwischen Patienten mit bipolarer Erkrankung unter Lithiumtherapie und solchen mit bipolarer Erkrankung ohne Lithiumtherapie gezeigt werden (Albert et al. 2013; Berger et al. 2013; Twigt et al. 2013a).

Die genannten Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen darüber, ob auch die Dauer der Lithiumtherapie für die Ausprägung der Veränderungen des Kalziumstoffwechsels eine Rolle spielt. So zeigten Berger et al. (2013) bei Patienten mit bipolarer Störung unter Lithiumtherapie im Vergleich zu Patienten mit bipolarer Störung unter anderweitiger Psychopharmakotherapie signifikant höhere Albumin-korrigierte Kalziumwerte und PTH-Werte, zeigten aber keine signifikante Korrelation zwischen der PTH-Konzentration und der Lithiumkonzentration oder der Dauer der Lithiumtherapie. Wie Berger et al. (2013) konnten auch Albert et al. (2013) keine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der Lithiumtherapie und der Höhe der PTH-Werte, allerdings eine Korrelation zwischen der Dauer der Lithiumtherapie und den Werten für ionisiertes Kalzium feststellen. Eine Korrelation zwischen der Dauer der Lithiumtherapie und der Entwicklung einer Hyperkalzämie wurde auch von Twigt et al. (2013a) bestätigt.

Andere Veröffentlichungen, die wie die aktuelle Studie wiederum an Kollektiven mit pHPT den Anteil der Patienten mit Lithium-induziertem oder MEN-bedingtem pHPT wiedergaben, betrachteten in der Regel ausschließlich Patienten, die sich einer operativen Therapie der Erkrankung unterzogen, so beispielsweise Abdullah et al. (1999), Hundley et al. (2005) und Carchman et al. (2008) in ihren Studien zum Lithium-induzierten pHPT, bzw. Arnalsteen et al. (2002) und Karakas et al. (2014) in ihren Studien zum Outcome der operativen Therapie des pHPT bei MEN oder des benignen pHPT

Die gegenwärtige Studie betrachtete im Gegensatz dazu neben der Vorstellung zur Operation auch andere Vorstellungsarten. Dies geschah unter zweierlei Annahmen. Erstens wurde in zurückliegenden Studien davon berichtet, dass die Ausprägung der Hyperkalzämie beim Lithium-induzierten pHPT teilweise nur geringfügig ausgeprägt sei (Livingstone u. Rampes 2006). Zweitens wurde in einigen Veröffentlichungen von deutlich erniedrigten Heilungsraten der Erkrankung berichtet (Järhult et al. 2010). Ersteres könnte dafür sprechen, dass Patienten mit Lithium-induziertem pHPT auf Grund einer milderen Ausprägung der Erkrankung gehäuft gar nicht operiert werden. Dies resultierte für die vorliegende Studie in der Betrachtung auch von Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum im Universitätsklinikum Marburg vorstellten, ohne dass eine operative Therapie des pHPT erfolgte. Zweiteres könnte dafür sprechen, dass sich unter Patienten mit rezidivierendem oder persistierendem pHPT gehäuft Patienten mit Lithium-induziertem pHPT finden und resultierte in der Betrachtung von Patienten, die sich zur Reoperation oder im Rahmen einer Nachkontrolle nach erfolgter Therapie der Erkrankung vorstellten.

Anders als in den vorhergenannten Studien kamen hierbei neben der Analyse von vorhandenen Patientendaten auch Fragebögen zum Einsatz. Dies sollte ermöglichen, bei einem möglichst großen Anteil der analysierten Patienten eine Aussage über eine zurückliegende Lithiumeinnahme treffen zu können. Das Vorgehen wurde unter der Annahme gewählt, dass in einer rein retrospektiven Studie, bei möglicherweise unvollständigen Informationen über das Vorliegen einer Lithiumeinnahme, die Zahl der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT in der Vergangenheit eventuell unterschätzt wurde.

Laut einem von Schwabe und Paffrath (2015) herausgegebenen *Arzneiverordnungs-Report 2015* wurden in 2014 Deutschland 21,3 Millionen Tagesdosen Lithiumsalze durch niedergelassene Vertragsärzte der gesetzlichen Krankenversicherung an Patienten verschrieben. In den vergangenen Jahren waren die Verordnungen laut Aussage der Autoren auf relativ konstantem Niveau und haben 2014 leicht zugenommen.

Die Tatsache, dass im aktuellen Fragebogen nur 2,1% (6 von 280 Patienten) bejahten, im Rahmen ihres stationären Aufenthalts nach einer Lithiumeinnahme gefragt worden zu sein, bestätigte die Annahme, dass eine Lithiumanamnese bei Patienten mit pHPT im Rahmen des stationären Aufenthalts nur selten erfolgt (s. *4.4.4 Häufigkeit der Lithiumanamnese bei Patienten mit pHPT*). Trotz des eingesetzten Fragebogens und der Untersuchung aller Vorstellungsarten mit pHPT konnte aber nur selten eine zurückliegende Lithiumeinnahme unter Patienten mit pHPT erhoben werden (s. *4.3 Gruppeneinteilung gemäß Fragebögen und Patientenunterlagen und 4.3.5 Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung*). Unter allen 682 Patienten fanden sich sieben (1%) mit zurückliegender Lithiumanamnese. Unter den Patienten ohne Operation im oder vor dem Beobachtungszeitraum fand sich bei einem von 37 (2,7%) eine positive Lithiumanamnese. Schließlich gehörten fünf Patienten von 532 Patienten (0,9%) mit Vorstellung zur Erstoperation zur Gruppe mit Lithium-induziertem pHPT. Auch unter den Patienten mit Vorstellung zur Reoperation fanden sich keine Lithiumpatienten. Zusätzlich konnte in der Gruppe der Nachkontrollen eine weitere Lithiumpatientin identifiziert werden.

Damit reiht sich die vorliegende Studie in eine Reihe zurückliegenden Studien von Abdullah et al. (1999) Hundley et al. (2005) und Carchman et al. (2008) ein, die Patientenkollektive mit bestehendem pHPT untersuchten und ebenfalls nur niedrige Anteile von Lithium-induziertem pHPT am Gesamtkollektiv von 1,3 bis 2,2% feststellten. Dabei untersuchten Carchman et al. (2008) in ihrer Studie die klinischen Daten von 1207 Patienten, die sich zwischen 1995 und 2007 in ihrem Institut einer Nebenschilddrüsenexploration bei sporadischem pHPT unterzogen und konnten darunter bei insgesamt 16 (1,3%) eine zurückliegende Lithiumtherapie feststellen. Abdullah et al. (1999) identifizierten unter 537 Patienten, die sich zwischen 1962 und 1998 zur Nebenschilddrüsenexploration bei Verdacht auf einen pHPT vorstellten, zwölf (2,2%) mit zurückliegender Lithiumeinnahme. Skandarajah et al. (2011) konnten wiederum unter mehr als 4000 Fällen von HPT insgesamt 15 Patienten mit Lithium-assoziiertem HPT identifizieren. Hundley et al. (2005) untersuchten 698 Fälle von Patienten, die sich zur Parathyreoidektomie mit gleichzeitiger intraoperativer PTH-Messung vorstellten. Unter ihnen waren zwölf (1,7%) Patienten mit vorangegangener langfristiger Lithiumtherapie. In Zusammenschau der vorgenannten Studien mit den Ergebnissen dieser Arbeit ist demnach von einem insgesamt seltenen Phänomen auszugehen.

Neben den Lithiumpatienten konnten unter allen im Beobachtungszeitraum identifizierten 682 Patienten 67 und damit 9,8% mit einer MEN-Erkrankung identifiziert werden. Die

restlichen circa 90% wiesen nach Definition einen sporadischen pHPT auf. Auch Twigt et al. (Twigt et al. 2013b) berichteten, dass bei einem Großteil der Patienten mit pHPT eine sporadische Erkrankung vorliegt und Hannan et al. (2008) gingen davon aus, dass bei circa 10% der Patienten erbliche Faktoren wie beispielsweise die MEN1 und 2a, das Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom bzw. der isolierter familiärer HPT der Erkrankung zugrunde liegen. In der aktuell durchgeführten Arbeit war in keinem der untersuchten Fälle ein isolierter familiärer HPT oder ein Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom dokumentiert.

Neben den MEN1 und MEN2-Erkrankungen wurde in der nun vorliegenden Studie nicht nach weiteren erblichen Ursachen des pHPT unterschieden. Eine insgesamt höhere Anzahl familiärer Erkrankungen kann damit nicht ausgeschlossen werden, allerdings spricht die Tatsache, dass im Fragebogen nur acht von 240 Patienten (3,3%) aus der Gruppe der Patienten mit sporadischem pHPT das familiäre Vorkommen von Erkrankungen der Nebenschilddrüsen bejaht haben (s. *4.4.2 Familiäres Vorkommen von Erkrankungen endokriner Organe* und *Abb. 9: Familiäres Vorkommen von Erkrankungen der Nebenschilddrüsen gemäß Fragebogen*), in der Tendenz gegen eine deutliche Unterschätzung der familiären Komponente.

Unter den Patienten ohne Operation lag in der aktuellen Studie bei drei von 33 Patienten (9%) die Diagnose MEN vor, unter den insgesamt 557 Patienten mit Vorstellung zur Erstopoperation fanden sich 20 Patienten mit einer MEN-Erkrankung, was einem Anteil von 3,5% entspricht. Karakas et al. (2014) identifizierten im Zeitraum zwischen 1995 und 2010 ebenfalls am Universitätsklinikum Marburg unter 1300 Patienten die an benignem pHPT primär operiert wurden, mit 33 MEN1-Patienten (2,5%) und vier MEN2a-Patienten (0,3%), einen ähnlichen Anteil. Anzumerken ist jedoch, dass sich das von Karakas et al. (2014) untersuchte Studienkollektiv in Teilen mit dem der aktuellen Studie überlappt. In einem von Arnalsteen et al. (2002) beschriebenen Kollektiv lag der Anteil der MEN1-Erkrankten ebenfalls ähnlich hoch bei 4,4% (83 von 1888).

Unter 38 Patienten mit Vorstellung zur Reoperation fand sich hingegen in der vorliegenden Studie mit 18,4% der Patienten relativ häufig eine MEN-Erkrankung. Der ermittelte Anteil lag über dem von Karakas et al. (2013) beschriebenen Anteil von 7% mit MEN1 (neun von 125) an allen Patienten, die sich zwischen Mai 1987 und Dezember 2008 einer Reoperation eines benignen pHPT unterzogen. Als Grund für sämtliche neun Reoperationen nannten die Autoren eine verspätete Diagnose der MEN-Erkrankung. In der

vorliegenden Studie wurden die Gründe und Ursachen für die Vorstellungen zur Reoperation (bei Erstoperationen vor dem Beobachtungszeitraum bzw. außerhalb des Hauses) nicht erhoben, sodass den Ursachen für die Häufung von MEN-Erkrankungen in dieser Gruppe leider nicht nachgegangen werden kann. Ein Fall, in dem sowohl Erst- als auch Reoperation bei Persistenz des „pHPT bei MEN“ im Beobachtungszeitraum im Universitätsklinikum Marburg stattfanden, hatte jedoch ebenfalls die verspätete Diagnose der MEN-Erkrankung und unzureichend selektive Vorgehensweise in der Erstoperation zur Ursache (s. 4.5.3.8.1 *Rezidiv und Persistenz bei Erstoperation – Charakterisierung der Fälle → Fall 5*).

In der Gruppe mit „Vorstellung zur Nachkontrolle“ gehörte mit einem Anteil von 69% die Mehrheit der Patienten zur MEN-Gruppe (s. 4.3.5 *Gruppenverteilung nach Art der der Vorstellung*). Erklärbar ist dies wohl am ehesten durch die Stellung des Universitätsklinikum Marburg als Zentrum für die Behandlung von Patienten mit MEN, wodurch Patienten in der Regel durch regelmäßige Screening-Untersuchungen eng an das Klinikum gebunden sind. Dies lässt nur schwerlich Rückschlüsse über den Verlauf der Erkrankung zu. Auch eine Überschätzung des Anteils der MEN-Patienten durch die gewählten Identifikationsverfahren ist nicht ausgeschlossen, sondern eher zu erwarten.

Zusammenfassend stellt die aktuelle Studie die erste dar, die in Deutschland unter Patienten mit pHPT den Anteil von solchen mit Lithiumanamnese untersucht hat. Auch mit Hilfe des Einsatzes eines Fragebogens und der Untersuchung nicht nur von Patienten, die sich einer Erstoperation des pHPT unterzogen, konnten in der gegenwärtigen wie in vorherigen Studien nur ein geringer Anteil von Patienten mit Lithium-induziertem pHPT identifiziert werden. Insgesamt handelt es sich offenbar um eine seltene Krankheitsentität. Nach wie vor ist der sporadische pHPT die häufigste pHPT-Form, gefolgt von hereditären Ursachen, wobei insbesondere MEN-Syndrome eine Rolle spielen.

5.2 Identifizierte Patienten – Geschlechterverhältnis

Neben der Zuordnung zu den drei Gruppen sporadischer pHPT, pHPT bei MEN und Lithium-induzierter pHPT wurde in der gegenwärtigen Studie auch das Geschlecht der Patienten erhoben. In der Literatur wurde bereits mehrfach gezeigt, dass Frauen deutlich häufiger von pHPT betroffen sind als Männer. Wermers et al. (2006) gingen dabei davon aus, dass die Erkrankung bei Frauen etwa doppelt so häufig vorliege, wobei dieser deutliche Geschlechterunterschied sich erst nach dem 45. Lebensjahr manifestiere. Eine Hypothese hierzu ist, dass bei Frauen mit mildem pHPT die Erkrankung erst mit Auftreten

der Menopause aufgrund eines Defizits am Knochen antiresorptiv wirkender Östrogene demaskiert wird (Wermers et al. 2006). Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass bei Frauen mit mildem pHPT unter Östrogensubstitution ein Absinken der Serumkalziumkonzentration und der Urinkalziumausscheidung beobachtet werden konnte (Marcus et al. 1984).

Die vorliegende Studie kommt mit einem Verhältnis von 491 weiblichen zu 191 männlichen Patienten (2,57:1) in der Gesamtgruppe aller identifizierten Patienten mit pHPT zu einem ähnlichen Ergebnis. Besonders deutlich fiel der Unterschied hierbei bei Patienten mit Lithium-induzierten pHPT aus. Alle sieben Betroffenen waren weiblich. Auch Ballehaninna et al. (2011) beschrieben in ihrem Review mit einem Geschlechtsverhältnis von circa 4:1 ein deutliches Überwiegen der weiblichen Patienten beim Lithium-assoziierten pHPT. Von der Lithium-induzierten Hypothyreose sowie der nicht selten zu beobachtenden Gewichtszunahme unter Lithiumtherapie sind ebenfalls gehäuft Frauen betroffen (Livingstone u. Rampes 2006). Dies könnte insgesamt für eine erhöhte Vulnerabilität für die Entwicklung genannter Nebenwirkungen der Lithiumtherapie bei weiblichen Personen sprechen.

Järhult et. al. (2010) hielten es angesichts des in der Allgemeinbevölkerung recht häufig vorkommenden HPT für plausibel, dass bei einigen Patienten eine Lithiumeinnahme und ein HPT auch unabhängig voneinander gleichzeitig bestehen könnten. Zudem äußerten Szalat et al. (2009) in ihrem Review, dass die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte Prävalenz des HPT unter Lithiumtherapie von circa 4,3 bis 6,3% auch einem Bias durch das häufigere Screening von Patienten unter Lithiumtherapie unterliegen könnte. So wäre die weibliche Prädominanz des Lithium-induzierten pHPT gegebenenfalls zumindest teilweise auch durch die beim sporadischen pHPT ohnehin überwiegend weiblichen Patienten erklärbar.

Patienten mit pHPT bei MEN sind im Allgemeinen seltener weiblich als solche mit sporadischen pHPT (Twigt et al. 2013b). Auch das in der Studie ermittelte Verhältnis von 0,86:1 (31:36) unter MEN-Patienten deutet auf eine eher geschlechtsunabhängige Manifestation des pHPT in dieser Patientengruppe hin.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der aktuellen Studie ein deutliches Überwiegen weiblicher im Vergleich zu männlichen Patienten sowohl in der Gruppe mit sporadischem als auch in derjenigen mit Lithium-induziertem pHPT.

5.3 Manifestationen des pHPT – Alter bei Erstoperation, Laborwerte, Skelett- und Nierenmanifestationen

Im Abschnitt 2.5 *Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit* wurde dargelegt, dass sich sporadischer pHPT, Lithium-induzierter pHPT und pHPT bei MEN gemäß den Angaben in der Literatur hinsichtlich des Alters bei Auftreten der Erkrankung und der klinischen Manifestationen unterscheiden. Ziel der aktuellen Studie war es, die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Krankheitsbilder in den drei Gruppen hinsichtlich dieser Parameter zu reevaluieren. Die hierbei erhobenen Ergebnisse sollen im Folgenden im Vergleich zu Angaben in der Literatur dargestellt und diskutiert werden.

5.3.1 Alter bei Erstoperation

Der pHPT gilt häufig als eine typische Erkrankung der postmenopausalen Frau. So liegt die Prävalenz bei postmenopausalen Frauen mit 3 bis 4% eindeutig über derjenigen in der Allgemeinbevölkerung von circa 1% (Meehan et al. 2015). In der aktuellen Studie lag das mittlere Alter bei der Erstoperation 59,4 Jahren (SD \pm 13,22; Med. 60) und deckt sich damit weitestgehend mit diesen Annahme. In einer anderen Veröffentlichung von Wermers et al. (2006) wurde das mediane Alter bei Diagnosestellung des pHPT mit 52 bis 56 Jahren angegeben. Das Alter der fünf Patienten mit Lithium-induziertem pHPT lag in der aktuellen Studie bei Erstoperation mit 64 Jahren (SD: \pm 6,29; Med. 64) etwas über dem genannten Mittel bei sporadischem pHPT. Dies deckt sich mit den Veröffentlichung von Abdullah et al. (1999) und Skandarajah et al. (2011), in deren Kollektiv ein mittleres Alter von circa 65 Jahren vorlag, und liegt über den Angaben von Carchman et al. (2008) mit 54 Jahren und Awad et al. (2003) mit circa 58 Jahren. In der MEN-Gruppe zeigte sich mit 37,7 Jahren (SD \pm 11,54; Med. 35) erwartungsgemäß das niedrigste Alter bei Erstoperation. Auch dies bestätigt Angaben in der Literatur, wonach Patienten mit MEN signifikant jünger als Patienten mit sporadischem pHPT sind (Twigt et al. 2013b). Dies ist insbesondere bei MEN1 Patienten der Fall, bei denen ab dem 40. Lebensjahr zu nahezu 100% ein HPT nachgewiesen werden kann (Marx et al. 1986).

5.3.2 Laborparameter bei pHPT

Die Diagnostik und klinische Präsentation des pHPT hat sich durch Fortschritte in der diagnostischen und therapeutischen Praxis stark verändert. Während früher Patienten nahezu immer symptomatisch waren, wurden mit der Einführung der routinemäßigen

Kalziummessung zunehmend asymptomatische Fälle von pHPT und vermehrt normokalzämische Formen des pHPT diagnostiziert (Bilezikian u. Silverberg 2010). Da die meisten Patienten durch eine asymptomatische Hyperkalzämie oder nur unspezifische Beschwerdesymptomatik auffallen (Silverberg u. Bilezikian 1996), sind laborchemische Bestimmungen insbesondere der PTH- und Kalziumkonzentration für die Diagnose des pHPT unabdingbar. Auch ist unter anderem die Höhe der Serumkalziumkonzentration ausschlaggebend für die Entscheidung, ob ein asymptomatischer Patient mit pHPT sich einer operativen Therapie unterziehen sollte (Bilezikian et al. 2014). Ziel der Erhebung der prä- und postoperativen Laborparameter war es nachzuweisen, ob in allen Gruppen die dem pHPT zugeschriebenen laborchemischen Veränderungen nachgewiesen werden konnten und ob diese sich je nach Gruppenzugehörigkeit unterschieden. Einige Veröffentlichungen fordern für die Diagnose des pHPT, einen Vitamin-D-Mangel und eine eingeschränkte Nierenfunktion als häufigste Ursachen für eine sekundäre Erhöhung des PTH-Wertes auszuschließen (Bilezikian u. Silverberg 2010). In der aktuellen Studie wurden Patienten unabhängig von der Höhe der Vitamin-D-Konzentration im Serum und der GFR in die Studie eingeschlossen. Möglich wäre, dass dadurch bei einigen Patienten neben der primären Komponenten auch sekundäre Faktoren erhöhte PTH-Konzentrationen im Blut zumindest mitbedingt haben.

Ein erhöhte PTH-Konzentration im Blut, eine Hyperkalzämie, eine niedrig normale Serumphosphatkonzentration und eine hoch normale oder erhöhte Kalziumausscheidung im Urin gelten als typisch für den pHPT (Silverberg u. Bilezikian 1996). Im Mittel wurden diese Kriterien in der aktuellen Studie sowohl bezüglich der Vorstellungen ohne Operationen (s. 4.5.2.2 *Laborwerte zum Zeitpunkt der Vorstellung*), Vorstellungen zur Erstoperation (s. 4.5.3.3 *Ergebnisse prä- und postoperativer Labordiagnostik bei Vorstellung zur Erstoperation*) und Vorstellungen zur Reoperation (s. 4.5.4.3 *Ergebnisse prä- und postoperativer Labordiagnostik bei Vorstellung zur Reoperation*) mit über den Referenzbereich erhöhten Kalzium und PTH-Werten sowie normalen bis niedrig normalen Phosphatwerten erfüllt. Hinsichtlich der Urinkalziumausscheidung kam die aktuelle Studie teilweise zu anderen Ergebnissen, die weiter unten aufgeteilt nach den betrachteten Vorstellungsarten diskutiert werden. Weiterhin normalisierten sich die erhobenen Laborwerte für Kalzium und PTH im Mittel sowohl im Falle der Erst- als auch der Reoperationen, allerdings traten auch Fälle von postoperativer Hypo- und Hyperkalzämie auf.

5.3.2.1 Laborparameter bei Patienten ohne Operation

Bezüglich der Patienten mit Vorstellung ohne Operation zeigten sich die Mittelwerte für 25-OH-Cholecalciferol und 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol, Kreatinin und alkalische Phosphatase innerhalb des Referenzbereichs (s. 4.5.2.2 *Laborwerte zum Zeitpunkt der Vorstellung*). Die alkalische Phosphatase als Indikator eines vermehrten Knochenumsatzes wurde in diesem Kollektiv im Mittel nicht erhöht gemessen. Auch lag die Kalziumausscheidung im Urin im Mittel im Normbereich. Denkbar ist, dass sich im Kollektiv der Patienten ohne Operationen in der Mehrheit eher mild betroffene Patienten mit geringer ausgeprägten laborchemischen Veränderungen fanden. Insgesamt wurde die Kalziumtagesausscheidung im Urin hier zwanzigmal erhoben. Darunter lag sie viermal im erhöhten, dreizehnmal im normwertigen und dreimal im erniedrigten Bereich. In diesen drei Fällen muss daher zudem die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass es sich statt um einen pHPT um die Differentialdiagnose einer familiären hypokalzurischen Hyperkalzämie handelt, bei der zwar auch eine Erhöhungen der Serumkalzium- und PTH-Konzentration vorliegt, die Kalziumausscheidung im Urin typischerweise aber erniedrigt ist (Heath 2000).

5.3.2.2 Diagnosequalität und Laborparametern bei Patienten mit Vorstellung zur Erstoperation

Betrachten wir nun die Diagnosequalitäten und Laborparameter bei Vorstellung zur Erstoperation etwas näher. Die drei Gruppen sporadischer pHPT, Lithium-induzierter pHPT und pHPT bei MEN zeigten hier keinen signifikanter Unterschied hinsichtlich der Diagnosequalität (s. 4.5.3.4 *Diagnosequalität des pHPT bei Erstoperation*). Beim Vergleich der präoperativen Kalzium- und PTH-Werte zeigten sich diejenigen bei sporadischem pHPT zwar in der Tendenz über denjenigen der Lithiumgruppe und der Patienten mit pHPT bei MEN signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch nicht (s. *Tabelle 7* und *Tabelle 8*).

Damit zeigte die aktuelle Studie keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der präoperativen Laborparameter zwischen den drei Gruppen. Anderer Autoren, wie beispielsweise Twigt et al. (2013b) stellten in ihrer Veröffentlichung fest, dass Patienten mit sporadischem pHPT im Vergleich zu Patienten mit MEN1 und MEN2a höhere präoperative Serumkalzium- und Parathomonkonzentrationen aufweisen. Zudem stellten Kebebew et al. (2006) die These auf, dass hohe präoperative PTH- und Kalziumwerte Prädiktoren für

eine eindrüsige Erkrankung sind. Darüber hinaus zeichnet sich der Lithium-assoziierten pHPT gemäß Livingstone u. Rampes (2006) meist durch nur mild erhöhte Kalziumwerte aus. Insgesamt weisen demnach mehrere Veröffentlichungen darauf hin, dass der Lithium-induzierte pHPT und pHPT bei MEN hinsichtlich der Laborwertveränderungen milder ausgeprägt sind als der sporadische pHPT.

In der aktuellen Studie lag bei einem gewählten Referenzbereich von 2,2-2,7 mmol/l bei 188 von 557 (33,75%) der Patienten mit Vorstellung zur Erstoperation eine Normokalzämie vor, bei den restlichen 369 (66,25%) eine Hyperkalzämie (s. *Tabelle 6*). Der Begriff des normokalzämischen pHPT erhielt in den vergangenen Jahren zunehmend Einzug in die Literatur und stellt vermutlich eine Frühphase der Erkrankung dar, in der zunächst nur die PTH-Werte erhöht sind, ohne dass es bereits zu einer Erhöhung der Kalziumwerte gekommen ist (Sanadgol et al. 2013).

Hinsichtlich der Kalziumtagesausscheidung im Urin zeigten sich vor den Erstoperationen mit 7,12 mmol/d hoch normale Werte in der MEN-Gruppe und mit 8,49 mmol/d und 8,41 mmol/d leicht erhöhte Werte bei Patienten mit sporadischem pHPT und in der Gesamtgruppe (s. *Tabelle 5*). Diese Ergebnisse entsprechen den Angaben in der Literatur, wonach es beim pHPT typischerweise zu hoch normalen oder erhöhten Kalziumausscheidung kommt (Kasperk u. Bartl 2014, Silverberg u. Bilezikian 1996). Dabei lagen bei vier der Patienten mit sporadischem pHPT und zwei der Patienten mit pHPT bei MEN die erhobenen Werte der Kalziumtagesausscheidung unter dem Referenzbereich von 2,5-8 mmol/d, sodass eine familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie auch hier differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden muss. Hinweisen, wonach es bei Lithium-induziertem pHPT zu einer erniedrigten Kalziumausscheidung im Urin kommt (Livingstone u. Rampes 2006), konnte in der aktuellen Studie nicht nachgegangen werden, da in keinem Fall von Lithium-induzierten pHPT die präoperative Urinkalziumausscheidung zur Beurteilung vorlag.

Postoperativ kam es in allen Gruppen zu einer Normalisierung der Kalzium- und PTH-Mittelwerte (s. *Tabelle 9*). Jedoch zeigte sich bei immerhin 76 der Patienten (13,77%) in den drei ersten postoperativen Tagen eine Hypokalzämie (s. *Tabelle 10*) und bei 194 (35%) kam es zumindest intermittierend zu einer Hypokalzämie (s. *Tabelle 11*).

Eine postoperative Hypokalzämie gilt als häufige Komplikation der operativen Therapie des pHPT und kann durch eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren ausgelöst sein. Bei-

spielsweise kann es durch die Entfernung von Nebenschilddrüsengewebe bei gleichzeitig supprimiertem Restgewebe, durch temporäre mechanische Reizung der Nebenschilddrüse oder der vaskulären Versorgung oder durch die plötzliche starke Remineralisierung des Knochens zu einer Hypokalzämie kommen (Brasier u. Nussbaum 1988). Die Raten der postoperativen Hypokalzämie werden mit circa 23 bis 26% angegeben (Brasier u. Nussbaum 1988, Westerdahl et al. 2000). Insbesondere nach totaler Parathyreoidektomie wurde aber auch von hohen Raten eines postoperativen Hypoparathyreoidismus bis zu 50% berichtet (Fyrsten et al. 2015). Als Risikofaktoren für eine frühe (≤ 4 Tage) postoperative Hypokalzämie zeigten sich in der Studie von Westerdahl et al. (2000) hohe Serumlevel für Osteocalcin sowie eine bilaterale HE. Späte Hypokalzämien (>8 Wochen) waren mit einer präoperativen Normokalzämie assoziiert und bei kardiovaskulär Erkrankten kam es seltener zu einer frühen postoperativen Hypokalzämie (Westerdahl et al. 2000).

In der aktuellen Studie wurde nicht nach subtotaler und totaler Parathyreoidektomie unterschieden. Bei Patienten mit pHPT bei MEN, die sich am häufigsten einer bilateralen HE unterzogen, lagen die unmittelbar postoperativ (2,3 mmol/l) und minimal postoperativ bestimmten Kalziumwerte (1,95 mmol/l) jedoch im Mittel unter denen der anderen Gruppen (s. *Tabelle 9*).

Bei 6,86% (38 von 554) wurden postoperativ hyperkalzäme Werte ermittelt (s. *Tabelle 12*), wobei insgesamt vierzehn Patienten die innerhalb der Studie definierten Persistenz- oder Rezidivkriterien erfüllten und weiter unten diskutiert werden (s. *5.7 Operative Therapie, Multiglandularität, Rezidive und Persistenzen*).

5.3.2.3 Diagnosequalität und Laborparameter bei Vorstellung zur Reoperation

Bei der Analyse der Diagnosequalität des pHPT bei Reoperation zeigte sich eine signifikant erniedrigte Diagnosequalität in der MEN-Gruppe im Vergleich zu der Gruppe der Patienten mit sporadischem pHPT. Ursächlich lag vordergründig ein häufig noch normwertiger Kalziumwert in der MEN-Gruppe bei 57,14% der Patienten vor (s. *4.5.4.4 Diagnosequalität des pHPT bei Reoperation*). Daneben waren die präoperativen Werte für 25-OH-Cholecalciferol in allen drei Gruppen im Mittel erniedrigt. Zumindest eine Verstärkung der erhöhten Werte für Parathormon durch den häufig herrschenden Vitamin-D-

Mangel, ist auch hier durchaus denkbar. Die Werte für 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol, alkalische Phosphatase und Kreatinin lagen in allen Gruppen innerhalb der Norm.

Auch hier zeigte sich unmittelbar postoperativ eine Normalisierung der Mittelwerte für Kalzium und PTH (s. *Tabelle 21*). Deutlicher als bei den Erstoperationen fiel allerdings die Tendenz Hypokalzämie aus. Von 40 Patienten lagen bei 18 (45%) zumindest intermittierend Hypokalzämien vor (s. *Tabelle 23*), davon lagen bei einem Patienten alle erhobenen Kalziumwerte im hypokalzämen Bereich. Dies spricht erneut für die These von Westerdahl et al. (2000), wonach dem chirurgischen Trauma, hier im Sinne einer Reoperation, ein hoher Stellenwert bei der Entstehung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus zukommt. In insgesamt neun der 40 Fälle (22,5%) konnten unter den postoperativ ermittelten Kalziumwerten zusätzlich mindestens einmal Kalziumwerte im hyperkalzämen Bereich festgestellt werden (s. *Tabelle 24*).

Prä- wie postoperativ lagen die Mittelwerte für die Kalziumtagesausscheidung im erhöhten Bereich. Dies ist in Bezug auf die postoperativ erhobenen Werte am ehesten darauf zurückzuführen, dass es bei zwei der vier erhobenen Patienten zu einem Rezidiv bzw. einer Persistenz des pHPT und damit einhergehenden hohen Werten für die Kalziumtagesausscheidung kam.

Die in der Studie gefundenen Ergebnisse zu laborchemischen Veränderungen bei pHPT lassen sich zusammenfassend wie folgt beurteilen: Erstens manifestiert sich der pHPT typischerweise aus dem Zusammenspiel erhöhter PTH-Werte und nachfolgend erhöhter Kalziumwerte. Auch normokalzämische Verlaufsformen sind möglich. Die laborchemischen Veränderungen der Kalzium- und PTH-Werte fielen in der aktuellen Studie sowohl beim Lithium-induzierten pHPT als auch bei der MEN-bedingten Form in der Tendenz milder aus als beim sporadischen pHPT aus, ein signifikanter Unterschied konnte anders als in den Veröffentlichungen von Livingstone u. Rampes (2006) und Twigt et al. (2013b) jedoch nicht gezeigt werden.

Auch Patienten, die sich keiner Operation unterzogen, zeigten eher mildere laborchemische Veränderungen, wobei aber auf statistische Vergleichstestungen zwischen den Vorstellungsarten verzichtet wurde. Eine postoperative Hypokalzämie war insbesondere bei MEN-Patienten und Patienten mit Vorstellung zur Reoperation gehäuft zu beobachten und hebt, wie bereits von Westerdahl et al. (2000) vorbeschrieben, das operative Trauma als Ursache für diese Komplikation hervor .

5.3.3 Renale und skelettale Manifestationen des pHPT

Neben den genannten laborchemischen Veränderungen ist eine Vielzahl klinischer Manifestationsmöglichkeiten des pHPT bekannt. Diese reichen von skelettalen und renalen Manifestationen über Manifestationen im Bereich des Gastrointestinaltrakts hin zu neurologischen und psychischen Veränderungen (Delorme u. Hoffner 2003).

Die aktuelle Studie hat sich dabei renalen und skelettalen Manifestationen gewidmet. Diese wurden anhand der Angaben aus ausgefüllten Fragebögen, Patientenunterlagen und den Ergebnissen von Knochendichtemessungen beurteilt und werden in den folgenden beiden Abschnitten diskutiert.

5.3.3.1 Renale Manifestationen des pHPT

Insgesamt lagen gemäß des Fragebogens bei 35,4% (99 von 280) der Patienten bereits eine Nierenverkalkung, Nierensteine oder eine Nierenkolik vor. Unter Patienten mit sporadischem pHPT lag der Anteil bei 34,1% (82 von 240), unter Patienten mit Lithium-induziertem pHPT bei 20% (einer von fünf) und bei Patienten mit pHPT bei MEN bei 45,7% (16 von 35). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich dieser Angaben im Fragebogen ergab sich zwischen den Gruppen nicht (s.4.4.5 *Klinische Manifestationen des pHPT – Nieren*). Unter den Patienten, die den Fragebogen nicht beantwortet hatten, lag der Anteil gemäß den Patientenunterlagen bei 21,1% (85 von 402). Die hohe Divergenz zwischen den Ergebnissen aus Patientenunterlagen und Fragebögen von 21,1% zu 35,4% kann mehrere Ursachen haben: Einerseits könnte sie auf eine unzureichende Dokumentation oder auf methodische Fehler in der Erhebung der renalen Manifestation zurückzuführen sein. Andererseits können mittels des Fragebogens keine Rückschlüsse auf zeitliche und kausale Zusammenhänge zwischen pHPT-Erkrankung und Nierensteinen oder Nephrokalzinosen gezogen werden. So ist es möglich, dass bei einigen der Befragten die Nierensteine nach bereits erfolgter Therapie des pHPT bzw. unabhängig davon auftraten.

In Industrienationen liegt die Prävalenz von Nierensteinen bei circa 8% bei weiblichen und circa 10-15% bei männlichen Patienten (Daudon 2005; Scales et al. 2012). Die gefundenen Daten zeigen höhere Prävalenzen bei Patienten mit pHPT und decken sich in dieser Hinsicht mit denjenigen in der Literatur. So untersuchten Karakas et al. (2014) in ihrer Studie retrospektiv die klinischen Daten von 1300 Patienten, die zwischen 1985 und 2010 am Universitätsklinikum Marburg zur initialen operativen Therapie eine pHPT

vorstellig wurden. Sie konnten Raten von 39% der Patienten mit Nephrolithiasis, 31% mit Knochenschmerzen, 15% mit Depression und 35% mit Müdigkeit erheben. 19% der Patienten waren asymptomatisch (Karakas et al. 2014). Weitere Studien stellten in ihren Kollektiven Quoten von Nierensteinen/renalen Kalzifikationen bei 20 bis 25% (Silverberg u. Bilezikian 1996; Starup-Linde et al. 2012) bis hin zu 55% (Eller-Vainicher et al. 2009) der Patienten mit pHPT fest.

Auch im Zusammenhang mit dem Lithium-induziertem pHPT wurde vom Vorkommen von Nierensteinen berichtet. In der vorliegenden Studie gab eine von fünf Patientinnen (20%) eine Nephrolithiasis/Nephrokalzinose an. Die Literaturangaben zum Vorkommen von Nierensteinen im Zuge des Lithium-induzierten pHPT reichen von 18% (Carchman et al. 2008) über 26% (Marti et al. 2012) bis hin zu 53% (Skandarajah et al. 2011). Diese hohen Quoten von Nephrolithiasis bei Lithium-induziertem pHPT stehen anderen Veröffentlichungen gegenüber, wonach der Lithium-induzierte pHPT eher mit erniedrigten oder niedrig normalen Kalziumausscheidung im Urin einhergeht (Komatsu et al. 1995; Mak et al. 1998).

Insgesamt scheint der Lithium-induzierte pHPT sich laborchemisch in einer größeren Bandbreite zu präsentieren als der sporadische pHPT, sodass sowohl hyperkalziurische als auch normokalziurische Verlaufsformen bekannt sind (Szalat et al. 2009). In keinem Fall von Lithium-induzierten pHPT lag in der gegenwärtigen Studie die präoperative Kalziumtagesausscheidung zur Beurteilung vor, sodass dieser Frage nicht weiter nachgegangen werden konnte.

Hinsichtlich der MEN stellten mehrere Studien bislang keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz von Nierensteinen zwischen Patienten mit pHPT bei MEN1 verglichen mit solchen mit sporadischem pHPT fest (Eller-Vainicher et al. 2009, Twigt et al. 2013b) und decken sich damit mit den Ergebnissen aus der aktuellen Studie. Gleichzeitig liegen die veröffentlichten Angaben über die Häufigkeit des Auftretens von Nierensteinen/renalen Komplikationen bei MEN-Patienten mit pHPT weit gestreut zwischen 27% (Twigt et al. 2013b) und 57,8% (Eller-Vainicher et al. 2009) und liegen in der aktuellen Studie mit 45,8% wiederum zwischen den genannten Ergebnissen. Dahingegen scheinen besonders MEN-Patienten, die neben dem einem pHPT ein Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) aufweisen, signifikant häufiger von einer Nephrolithiasis betroffen zu sein, als Patienten ohne ZES (Norton et al. 2008; Waldmann et al. 2010).

Zusammenfassend wird auch in der aktuellen Studie deutlich, dass Nephrokalzinosen und Nierensteine noch immer wichtige und häufige Manifestation des pHPT darstellen. Sie treten gemäß der aktuellen und vorhergehender Studien (Eller-Vainicher et al. 2009, Twigt et al. 2013b) unter Patienten mit MEN nicht signifikant häufiger auf als unter Patienten mit sporadischem pHPT. Ob sich das bei Patienten mit dem zusätzliche Vorliegen eines ZES anders verhält, wurde in der aktuellen Studie nicht geprüft. Hinsichtlich des Lithium-induzierten pHPT stehen Berichte vom häufigen Vorkommen von Nierensteinen einerseits (Carchman et al. 2008; Marti et al. 2012; Skandarajah et al. 2011) einer mehrfach berichteten verringerten Kalziumausscheidung unter Lithiumtherapie (Komatsu et al. 1995; Mak et al. 1998) gegenüber und bedürfen weiterer Untersuchungen.

5.3.3.2 Skelettale Manifestationen des pHPT

Ziel der Beurteilung der skelettalen Manifestation des pHPT war es insbesondere zu untersuchen, in welcher Häufigkeit sie unter den untersuchten Patienten vorkamen und ob sich Unterschiede hinsichtlich der drei untersuchten Gruppen ergaben.

Die skelettale Manifestationen des pHPT können von Knochenschmerzen bis hin zu einer manifesten Osteoporose reichen (Delorme u. Hoffner 2003). Die durch den pHPT verursachten Veränderungen am Knochenskelett scheinen gemäß Mosekilde (2008) insgesamt den kortikalen Knochen stärker als den trabekulären zu beeinträchtigen. Weiterhin kann es gemäß demselben Review bei Patienten mit pHPT zu einer Verminderung der Knochendichte und zu einem erhöhten Frakturrisiko kommen, welches bereits zehn Jahre vor der Diagnose des pHPT besteht. Das Frakturrisiko bei pHPT ist dabei sowohl im vertebrealen also eher trabekulärem Knochen, als auch in kortikalen Bereichen erhöht (Bilezikian et al. 2014). Veränderungen des Knochenskeletts wurden in zurückliegenden Studien zudem auch an Patienten mit asymptomatischen pHPT gezeigt (Bilezikian et al. 1991).

In der aktuellen Studie konnten die Patienten im Fragebogen ebenfalls angeben, ob es bei ihnen zurückliegend zu einer Fraktur gekommen ist. Die Frage wurde von 28,6% der Patienten bejaht (s. *Abb. 18*: Vorkommen von Frakturen gemäß Fragebogen). Da allerdings die Angaben über den Umstand der Fraktur häufig fehlten, ist im Nachhinein nicht beurteilbar, ob es sich in diesen Fällen um pathologische Frakturen handelte. Ebenfalls zeigte sich in der aktuellen Studie die Anwendung des Fragebogens als ungeeignetes Mittel um die Häufigkeit des Vorliegens einer Osteoporose zu ermitteln. So unterschied

den sich die Angaben bezüglich des Vorliegens einer Osteoporose im Fragebogen teilweise erheblich von den aus objektivierbaren Knochendichtemessungen erhobenen Befunden (s. 4.4.6 *Klinische Manifestationen des pHPT – Skelettsystem*).

Dass nur 59,3% (166 von 280) der Patienten mit pHPT eine bereits durchgeführte Knochendichtemessung angaben (s. Abb. 20: Erfolgte Knochendichtemessung gemäß Fragebogen) ist erstaunlich, stellt doch die Knochenmanifestation eine der wesentlichen Komplikationen des pHPT dar. Unter Patienten mit Lithium-induziertem pHPT lag der Anteil sogar nur bei 40,0% unter Patienten mit pHPT bei MEN höher mit 65,7%.

Bilezikian u. Silverberg (2010) stellten in ihrer Studie unter Patienten mit normokalzämischen pHPT bei 50% T-Scores im osteoporotischen Bereich fest und berichteten von 73% mit „niedriger“ Knochendichte. Darüber hinaus wird das Vorkommen von Knochenschmerzen in der Literatur mit Werten von circa 14,5% (bei unter 40 Jährigen gemäß Sneider et al. (2009)) bis 31% (Karakas et al. 2014) bzw. 32,1% (bei über 40 Jährigen gemäß Sneider et al. (2009)) angegeben.

In der aktuellen Studie zeigten sich ebenfalls hohe Raten von verminderter Knochendichte unter Patienten mit pHPT. So ergab die Analyse der vorliegenden 151 Knochendichtemessungen nach T-Score in 35% der Fälle eine Osteoporose, in 44% der Fälle eine Osteopenie und nur in 21% der Fälle einen Normalbefund nach osteodensitometrischen Kriterien. Dabei zeigte sich, dass die Patienten mit festgestellten T-scores im osteoporotischen Bereich zum Zeitpunkt der Messung mit 67,1 Jahren im Mittel älter als diejenigen im osteopenen Bereich (58,7 Jahre) und diese wiederum älter als diejenigen mit Normalbefund (51,7Jahre) waren (s. 4.4.6.1 *Ergebnisse der vorliegenden Knochendichtemessungen*).

Da sich der T-Score auf die Abweichung des Messergebnisses vom Mittelwert erwachsener gesunder junger Frauen bezieht (Binkley et al. 2014), ist es nicht verwunderlich, dass mit zunehmendem Alter mehr Patienten von diesem Wert abweichen und der Diagnose einer Osteoporose entsprechen. Daher wurde zusätzlich der Z-Score beurteilt, dessen Anwendung in diesem Kontext gerade bei älteren Patienten sinnvoll erscheint (Brunader u. Shelton 2002).

Hier zeigten sich im Gesamtkollektiv bei 14 von 78 Fällen (17,9%) Z-Scores < -2 , bei den restlichen 64 Fällen (82,1%) lagen alle gemessenen Z-Scores bei ≥ -2 . Da man in einem gesunden Kollektiv nur von einem Anteil von 2,5% der Messungen unter und über dem Bereich der zweifachen Standardabweichung erwarten würde (s.3.4.1.2 *Analyse der Z-*

Scores), unterstreicht der erhobene Wert erneut, dass Patienten mit pHPT häufiger eine erniedrigte Knochendichte aufweisen als gesunde Patienten. Das mittlere Alter bei Patienten mit Z-Scores ≥ -2 lag bei 61,4 Jahren und unterschied sich nur unwesentlich von dem der Patienten mit Z-Score < -2 von 60,2 Jahren.

Auch unter Patienten mit sporadischem pHPT zeigte sich mit 37,3% der Werte im osteoporotischen und 46% im osteopenen Bereich, häufig eine verminderte Knochendichte bei einem mittleren Alter zum Zeitpunkt der Messung von 62,3 Jahren. Die vorhandenen Messungen der Z-Scores fanden in einem Alter von 63,1 statt, wobei 25% der Z-Scores im Bereich < -2 lagen.

Anders als bei Patienten mit sporadischem pHPT zeigten sich in Studien zur Knochendichte bei Patienten unter langjähriger Lithiumtherapie entweder nur geringe oder keine Veränderungen der Knochendichte (Nordenström et al. 1994). In Anbetracht reduzierter Kalziumausscheidung im Urin sowie bei unveränderten Werten für alkalische Phosphatase in ihrer Studiengruppe gingen Mak et al. (1998) sogar von einer verminderten Knochenresorption unter Lithiumtherapie aus. Auch Zamani et al. (2009) stellten bei Patienten unter Lithiumtherapie im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine höhere Knochendichte fest. Demgegenüber lagen in kleinen Fallserien teilweise beachtliche Raten von Osteoporose oder Osteopenie vor. So lag in einer Studie von Skandarajah et al. (2011) bei fünf von 15 (33,3%) eine Osteoporose oder Osteopenie vor und Marti et al. (2012) stellten bei sieben von 20 (35%) eine Osteoporose fest. Angesichts von nur zwei vorliegenden Befunden von Knochendichtemessungen erscheint es in der aktuellen Studie nicht möglich, valide Aussagen hierzu treffen. Bei beiden Befunden lagen zum Zeitpunkt der Messung T-Scores im osteoporotischen Bereich vor und bei einer zusätzlich ein Z-Score ≥ -2 . Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Messung 75 Jahre alt.

Auch unter Patienten mit MEN gilt eine verminderte Knochendichte als frühe und häufige Komplikation (Burgess et al. 1999). In einem Kollektiv von 29 Patientinnen mit MEN stellten Burgess et al. (1999) bei 41% eine Osteopenie und bei 45% eine Osteoporose fest. Norton et al. (2008) lagen bei 56 von 84 Patienten (67%) mit MEN und ZES Knochendichtemessungen vor, wobei bei 25 der Patienten (46%) eine verminderte Knochendichte im Sinne eines Z-Scores ≤ -2 gegeben war (Norton et al. 2008).

In der aktuellen Studie lagen 17,3% der vorhandenen Messungen bei MEN im osteoporotischen Bereich nach T-score, weitere 39,1% lagen im osteopenen Bereich und bei 43,5% der Messungen lagen Normalbefunde vor (s. 4.4.6.1 *Ergebnisse der vorliegenden*

Knochendichtemessungen). Das mittlere Alter bei der Messung lag bei 46,7 Jahren. Zusätzlich ergab die Analyse der in dieser Gruppe vorliegenden 12 Messungen mit Z-Scores bei einem von 12 Patienten (8,3%) einen Z-Score von <-2 . Die restlichen Werte lagen im Bereich ≥ -2 SD. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Messungen lag hier bei 49,8 Jahren.

Damit stellt die aktuelle Studie insgesamt seltener das Vorliegen einer Osteoporose bei MEN-Patienten fest als vorhergehende. Dies kann durch mehrere Aspekte begründet sein. So betrachteten Burgess et al. (1999) in ihrer Studie nur Frauen und Norton et al. (2008) nur Patienten bei denen zusätzlich eine ZES vorlag. Beides könnte einen Einfluss auf die erhobenen Knochendichtemessungen gehabt haben, zumal Norton et al. (2008) die Vermutung aufstellte, dass pHPT Erkrankungen bei Patienten mit MEN und ZES schwerer verlaufen als bei solchen ohne ZES.

Zudem wurden in mehreren Veröffentlichungen bereits sowohl für MEN-Erkrankte (Burgess et al. 1999), als auch für Patienten mit sporadischem pHPT (Mosekilde 2008; Sharma et al. 2014) festgestellt, dass sich durch eine Parathyreoidektomie eine signifikante Verbesserung der Knochendichte ergibt. Neben einem chirurgischen Vorgehen kommen bei postmenopausalen Frauen zu diesem Zweck auch hormonelle Therapiemöglichkeiten in Frage (Guo et al. 1996). In der gegenwärtigen Studie wurden für jeden Patienten nur die Ergebnisse einer Knochendichtemessung erhoben. Um den Effekt der Nebenschilddrüsenentfernung auf die Knochendichte erheben zu können, wäre ein longitudinales Studiendesign erforderlich gewesen. Zusätzlich ergibt sich aus dem gewählten Vorgehen das Problem, dass zwar die jeweils an der Operation oder Vorstellung zeitlich nächste Messung berücksichtigt wurde, dies aber unabhängig davon, ob diese vor oder nach der Therapie erfolgte. Damit können bereits eingetretene Effekte einer erfolgten Operation auf die Knochendichte nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus scheinen für die Entwicklung einer verminderten Knochendichte bei MEN-Patienten neben dem pHPT auch weitere Faktoren wie etwa eine Insuffizienz der Somatotropin/Gonadotropin-Achse oder das Vorkommen von Hypercortisolismus eine Rolle zu spielen (Kann et al. 2012), welche in der aktuellen Studie nicht geprüft wurden.

Zusammenfassend stellen Veränderungen der Knochendichte noch immer eine häufige Komplikation des pHPT dar und äußern sich sowohl in einer Verminderung des T- als auch des Z-Scores. Longitudinale Studien, die dem Verlauf von skelettalen Veränderungen bei pHPT sowie den in der Literatur beschriebenen unterschiedlichen Effekten des

pHPT auf den trabekilären Knochen einerseits und den kortikalen Knochen andererseits Rechnung tragen, erscheinen sinnvoll. Erneut ist es v.a. der Lithium-induzierte pHPT, bei dem die Annahme einer verminderten Knochenresorption unter Lithiumtherapie (Mak et al. 1998) einerseits dem nicht seltenen Auftreten von Osteoporose bei Lithium-induziertem pHPT (Marti et al. 2012; Skandarajah et al. 2011) gegenüberstehen. Leider konnte die vorliegende Studie beim Vorliegen von nur zwei Knochendichtemessungen von Lithiumpatienten keinen hinreichenden Beitrag zur Klärung dieses Widerspruchs leisten.

5.4 Begleitende endokrine Erkrankungen

In der vorliegenden Studie wurden mittels eines Fragebogens den pHPT begleitende endokrine Erkrankungen in den drei Gruppen erhoben. Ziel war es, insbesondere zu erheben, ob relevante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeiten des Vorkommens endokriner Erkrankungen vorliegen und welche Organe am häufigsten betroffen sind.

Wie zu erwarten war, gaben insbesondere MEN-Patienten das Vorliegen weiterer endokriner Erkrankungen an. Ihre Quote lag mit 94,3% deutlich über den Vergleichsgruppen mit sporadischem pHPT (23,3%) und Lithium-induziertem pHPT (40%) (s. 4.4.1 *Vorkommen von Erkrankungen weiterer endokriner Organe*).

Wie im Kapitel 4.4.1 und Abb. 5 dargestellt ergab die Auswertung der Angaben der vorliegenden Fragebögen weiterhin, dass sowohl bei sporadischem pHPT als auch bei Lithium-induziertem pHPT die Schilddrüse, das am häufigsten zusätzlich von Erkrankung betroffene Organ ist. In der Gruppe der MEN-Patienten hingegen liegen Erkrankungen des Pankreas noch vor Erkrankungen der Schilddrüse. Eine Ausnahme in dieser Hinsicht stellen Patienten mit MEN2 dar, bei denen es stets zur Ausbildung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms kommt. Auch gemäß einem Literaturreview von Wilhelm et al. (2016) kommen Schilddrüsenerkrankungen bei pHPT häufig vor, sodass die Autoren eine Untersuchung der Schilddrüse noch vor der operativen Therapie des pHPT empfehlen. Daneben werden auch bei Patienten unter Lithiumtherapie gehäuft Schilddrüsenerkrankungen beobachtet, wobei gemäß den Angaben in der Literatur insbesondere für die Ausbildung von Hypothyreosen ein signifikant erhöhtes Risiko besteht (Shine et al. 2015). Henry (2002) konnte unter 60 Patienten mit zurückliegender mindestens einjähriger Lithiummedikation 16 (27%) identifizieren, bei denen eine Hypothyreose vorlag und zeigen, dass Frauen signifikant häufiger als Männer betroffen waren (37% im Vergleich zu 9%). Zusätzlich wurde von der Ausbildung von Strumen unter Lithiumtherapie

berichtet (Schou et al. 1968). Neben Hypothyreose und Struma wurde vereinzelt vom Vorkommen von Hyperthyreosen und Schilddrüsenkarzinomen berichtet (Bocchetta u. Loviselli 2006). Ob eine tatsächliche Assoziation besteht, scheint noch unklar. So konnten beispielsweise Shine et al. (2015) kein erhöhtes Risiko für Hyperthyreosen unter Lithiumpatienten feststellen. In der vorliegenden Studie lag bei einem von fünf Fällen gemäß dem Fragebogen eine Hypothyreose vor und in einem weiteren ein papilläres Schilddrüsenkarzinom.

Das Vorkommen von Schilddrüsenerkrankungen wurde bislang meist allgemein unter Patienten unter Lithiumtherapie untersucht. Zu dessen Vorkommen bei Patienten mit Lithium-induziertem pHPT gibt es daher nur wenige Vergleichsdaten.

Marti et al. (2012) untersuchten ebenfalls Patienten mit Lithium-induziertem pHPT und gaben in zwölf von 27 Fällen (44%) das Vorliegen einer Hypothyreose an, drei der Patienten (11%) hatten gleichzeitig eine weitere Schilddrüsenerkrankung, davon zwei ein papilläres Schilddrüsenkarzinom und eine Hürthle-Zell-Neoplasie. Abdullah et al. (1999) berichteten von elf Patienten mit Lithium-induziertem pHPT und stellten in sechs Fällen ein multinoduläres Struma fest, von diesen Patienten waren drei hypothyreot und bei einem lag ein papilläres Schilddrüsenkarzinom vor (Abdullah et al. 1999). Szalat et al. (2009) wiederum berichteten in einer kleinen Serie von vier Patienten mit Lithium-induziertem pHPT in zwei Fällen vom zusätzlichen Vorliegen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms (Szalat et al. 2009). Auch Carchman et al. (2008) berichtete bei drei von 16 Patienten mit Lithium-induziertem pHPT von einem papillären Schilddrüsentumor (Carchman et al. 2008). Somit reiht sich die aktuelle Studie mit ihren Ergebnissen in eine Serie kleiner Studien ein, die neben dem Vorkommen einer Hypothyreose auch ein Schilddrüsenkarzinom bei Patienten mit Lithium-induziertem pHPT beobachten konnte. Ob eine Assoziation zwischen malignen Schilddrüsenerkrankungen und der Einnahme von Lithium-haltigen Medikamenten besteht kann angesichts der insgesamt geringen Fallzahlen allerdings noch nicht abschließend beurteilt werden und bedarf weiterer dahingehender Studien.

Hinsichtlich der familiären pHPT-Erkrankungen sind vor allem für das MEN2-Syndrom zusätzliche Schilddrüsenmanifestationen von elementarer Bedeutung. Hier kommt es in der Regel mit vollständiger Penetranz zur Ausbildung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (Phay et al. 2000). Dies konnte auch in der aktuellen Studie bestätigt werden,

in der alle drei Patienten mit MEN2a im Fragebogen ein medulläres Schilddrüsenkarzinom angaben. Auch bei den beiden anderen Patienten mit MEN2 lag laut Patientenunterlagen ein medulläres Schilddrüsenkarzinom vor. Unter Patienten mit MEN1 wurde im Vergleich dazu nur in zwei von 33 Fällen ein Schilddrüsenkarzinom im Fragebogen angegeben.

Bei MEN1-Erkrankten stellen nach dem pHPT gemäß allgemeinem Forschungsstand neuroendokrine Tumoren des Pankreas die zweithäufigste Manifestation der Erkrankung dar (Phay et al. 2000). Auch in der aktuellen Studie wurde das Pankreas mit 80% der MEN-Patienten (28 von 35) und 87,5% der MEN1-Patienten (28 von 33) als das neben der Nebenschilddrüse am häufigsten erkrankte endokrine Organ angegeben (s. 4.4.1 *Vorkommen von Erkrankungen weiterer endokriner Organe*).

Damit zeigten sich in der aktuellen Studie höhere Quoten von Pankreasbeteiligungen als eine Reihe vorhergehender Studien. So berichteten Trump et al. (1996) von endokrinen Pankreastumoren bei 41%, Chanson et al. (1997) bei 49.6% und Oberg et al. (1989) bei 58% der jeweils untersuchten MEN1-Patienten. Andererseits decken sich die in der Studie gefundenen Daten mit denen von Waldmann et al. (2009), die in ihrer Studie über 35 MEN1 Patienten im Screeningprogramm des Universitätsklinikums Marburg von hohen Raten detektierter pankreatikoduodener Tumore von 85% (29 von 35) berichteten, welche sie am ehesten auf umfangreiche Screeningmethoden, die regelmäßige Anwendung bildgebender Verfahren und das lange Follow-up der betroffenen Patienten zurückführten.

Unter Patienten mit sporadischem pHPT nannten zwölf von 240 (5%) das Vorliegen von Pankreaserkrankungen und nur einer (0,4%) das Vorliegen einer Tumor- oder Krebserkrankung des Organs. Zusätzlich gab keiner der betroffenen Lithiumpatienten an, an einer Erkrankung des Pankreas zu leiden. Auch unter den restlichen 368 Patienten mit sporadischem pHPT konnten gemäß den Patientenunterlagen nur drei weitere mit Pankreastumoren/-karzinomen identifiziert werden. Damit scheinen Pankreaserkrankungen und insbesondere Tumorerkrankungen des Pankreas bei Patienten mit pHPT ein deutlicher Hinweis für eine MEN-Erkrankung zu sein. Gleichzeitig kann bereits bei Vorliegen von mindestens zwei der drei wesentlichen dem MEN1 zugesprochenen Tumorerkrankungen (bestehend aus Nebenschilddrüsenadenomen, endokrinen Tumoren des Darms/Pankreas und Hypophysentumoren) die Diagnose einer MEN1-Erkrankung gestellt werden (Brandi et al. 2001).

Eine Beteiligung der Hypophyse entspricht laut Literaturangaben der dritthäufigsten MEN1-Manifestation (Phay et al. 2000). Dies konnte auch mit den Ergebnissen der aktuellen Studie unterstrichen werden. Hier gaben im Fragebogen 28,1% der MEN1-Patienten (9 von 32) eine Erkrankung der Hypophyse an und entsprechen damit weitestgehend den Angaben der Literatur bzw. liegen etwas darunter. So gaben Trump et al. (1996) bei 30%, Oberg et al. (1989) bei 42%, Chanson et al. (1997) 38,4% und Waldmann et al. (2009) bei 51% der untersuchten MEN1 Patienten eine hypophysäre Beteiligung an. Unter den restlichen Patienten wurde im aktuellen Fragebogen die Hypophyse mit 2,1% unter Patienten mit „sporadischem pHPT“ (fünf von 240) und 0% unter Lithiumpatienten deutlich seltener angegeben.

Zudem gaben im Fragebogen noch eine der drei MEN2 Patienten (33,3%), drei der 32 MEN1-Patienten (0,9%) und eine der 240 Patienten mit sporadischem pHPT (0,4%) (bei von-Hippel-Lindau-Syndrom) das Vorliegen einer Nebennierenerkrankung an.

Damit ähneln die erhobenen Daten bei MEN2 Patienten denen eines Reviews von Phay et al. (2000) wonach es in circa 40% der MEN2A Fälle zur Ausbildung eines Phäochromozytom kommt. Auch Studien zu MEN1 konnten Nebennierenbeteiligungen als seltene Beteiligungen der Erkrankung erhoben werden, wobei die diesbezüglichen Angaben in der Regel über den in der Studie gefundenen Häufigkeiten lagen. Diese liegen weit gestreut zwischen 5% (Trump et al. 1996) 9,6% (Chanson et al. 1997) bis 66% (23 von 35) (Waldmann et al. 2009). Waldmann et al. (2009) berichteten dabei, dass nur fünf der insgesamt diagnostizierten 23 Nebennierenbeteiligungen bereits im ersten Screening der untersuchten MEN1-Patienten diagnostiziert wurden. Warum die Angabe von Nebennierenbeteiligungen bei den erhobenen MEN1-Patienten nur so selten erfolgte, ist unklar. Denkbar wäre eine noch nicht erfolgte Diagnose, zum Beispiel darauf zurückzuführen, dass sich Nebennierenbeteiligungen in frühen Screening häufig noch nicht zeigen (Waldmann et al. 2009). Auch sind unvollständige Angaben der Patienten im Fragebogen nicht auszuschließen.

Zusätzlich wurde in der aktuellen Studie anders als in vorhergehenden das Vorkommen von endokrinen Erkrankungen in den Familien der untersuchten pHPT-Patienten erfragt. Hier zeigte sich unter den Patienten mit sporadischem pHPT eine niedrige Quote von 3,3% familiären Nebenschilddrüsenerkrankungen, ohne dass nach Studium der Patientenakte verifiziert werden konnte, ob bei den Familienangehörigen ein pHPT vorlag. Un-

ter 65,7% der MEN-Patienten wurde das familiäre Vorliegen einer Nebenschilddrüsenerkrankung angegeben. Auch zeigte sich in der Angabe der familiären Erkrankung endokriner Organe ebenso wie bei den untersuchten Patienten, die Schilddrüse sowohl in der Gruppe mit sporadischem pHPT als auch unter Patienten mit Lithium-induziertem pHPT als das am häufigsten angegebenen erkrankte endokrine Organ. Anders verhielt es sich erneut in der Gruppe von Patienten mit „pHPT bei MEN“, wo das Pankreas am häufigsten angegeben wurde. Auch Tumorerkrankungen des Pankreas wurden in dieser Gruppe mit 71,4% deutlich häufiger angegeben als von Patienten mit sporadischem pHPT (5,4%) und Lithium-induziertem pHPT (0%).

Insgesamt unterstreichen die gefundenen Ergebnisse deutlich die Notwendigkeit einer Anamnese bezüglich begleitender endokriner Erkrankungen und dem familiären Vorkommen endokriner Erkrankungen bei Patienten mit pHPT. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass Patienten mit sporadischem pHPT nur selten zusätzliche Pankreastumoren aufweisen und in der überwiegenden Mehrzahl eine negative Familienanamnese für pHPT-Erkrankungen aufweisen. Das Vorkommen weiterer pHPT-Erkrankter in der Familie oder das Vorkommen von Pankreastumoren sollte daher unbedingt eine weitergehende MEN1-Diagnostik nach sich ziehen. Gleichzeitig wurde deutlich, dass unter Patienten mit sporadischem pHPT Erkrankungen der Schilddrüse die häufigste endokrine Begleiterkrankung darstellen, weshalb die Empfehlung von Wilhelm et al. (2016) unterstützt werden kann, bei Patienten mit pHPT eine begleitende Schilddrüsenerkrankung noch vor der operativen Therapie des pHPT auszuschließen. Dies sollte zwingend auch für MEN2a Patienten gelten, bei denen in der aktuellen Studie in allen fünf untersuchten Fällen neben der pHPT-Erkrankung auch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom vorlag.

5.5 Begleitende psychische Erkrankungen

Psychopathologische Veränderungen gelten als häufige Manifestation der pHPT-Erkrankung (Dotzenrath et al. 2006). Gleichzeitig kann die klinische Präsentation eines Lithium-induzierten pHPT auch als Exazerbation der psychischen Erkrankung fehlinterpretiert werden (Duggal u. Singh 2008). Psychopathologische Veränderungen aufgrund eines pHPT und psychische Erkrankungen die unabhängig vom pHPT bei Patienten vorkommen, scheinen demnach nur schwer voneinander zu unterscheiden. In der vorliegenden Studie wurde mittels Fragebogen und Analyse der Patientendaten der Frage nachge-

gangen, wie häufig psychische Erkrankungen bei Patienten mit pHPT vorkommen. Erwartungsgemäß am häufigsten wurde von 80% der Patienten der Lithiumgruppe eine zurückliegende oder gegenwärtige psychische Erkrankung bejaht.

Es zeigte sich jedoch eine hohe Divergenz zwischen den Angaben der Patienten in den Fragebögen und den Angaben gemäß Patientenunterlagen. Während 16,4% (46) der 280 Patienten im Fragebogen angaben, bereits an einer psychischen Erkrankung gelitten zu haben, fand sich unter den restlichen 402 Patienten ohne ausgefüllten Fragebogen bei 5,96% (24) eine psychische Erkrankung unter den in den Patientenunterlagen gelisteten Diagnosen. Dies gibt Anlass zu der Annahme, dass entweder mittels Analyse der Patientenunterlagen nicht alle Fälle von psychiatrischer Erkrankung identifiziert wurden, oder in den analysierten Fragebögen das Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen zu häufig angegeben wurde. Letztlich wurden weder anhand der verwendeten Fragebogen noch durch die Analyse der in den Patientenunterlagen die Diagnosekriterien psychiatrischer Erkrankungen geprüft, sodass unklar bleibt, wie valide die Ergebnisse sind.

5.6 Präoperativen Lokalisationsdiagnostik – Sonographie und Szintigraphie

Ziel in der Untersuchung der beiden häufig eingesetzten bildgebenden Verfahren Sonographie und ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie war es, insbesondere zu untersuchen, ob sie präoperativ für die Detektion eindrüsig und mehrdrüsiger pHPT-Erkrankungen gleichermaßen geeignet sind.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass sowohl bei der Sonographie als auch bei der Sestamibi-Szintigraphie die ermittelte Sensitivität bei mehrdrüsigen Erkrankungen deutlich unter derjenigen bei eindrüsigem Erkrankungen lagen. So lag die ermittelte Sensitivität der Nebenschilddrüsenultraschallsonographie für Fälle von als eindrüsig definierten Erkrankungen bei 71,4%, bei mehrdrüsigen aber nur bei 26,5%. Hinsichtlich der Sestamibiszintigraphie ergaben sich 69,7% im Vergleich zu 25,0% (s. 4.5.6 *Sonographie und Szintigraphie in der Lokalisationsdiagnostik des pHPT*).

Dies bekräftigt die Ergebnisse eines Reviews von Ruda et al. (2005), wonach sowohl mittels Sonographie als auch mittels Szintigraphie multiglanduläre Drüsenerkrankungen deutlich weniger verlässlich identifiziert werden als eindrüsig. Die Autoren ermittelten hierbei in den untersuchten Studien für die Sonographie eine mittlere Sensitivität in der Detektion von multiglandulären Hyperplasien von 34,86% und 16,2% für diejenige von

Doppeladenomen. Bei der Sestamibi-Szintigraphie lagen die ermittelten mittleren Sensitivitäten bei 44,46% für multiglanduläre Hyperplasien und 29,95% für Doppeladenome (Ruda et al. 2005). Letztlich scheinen die beiden untersuchten gängigen bildgebenden Verfahren nicht hinreichend für die Detektion mehrdrüsiger pHPT-Erkrankungen geeignet zu sein.

Auch Kebebew et al. (2006) gaben an, dass positive Befunde in der Sonographie und Szintigraphie sowie konkordante Befunde in den beiden Verfahren (neben hohen präoperative PTH- und Kalziumwerte) für das Vorliegen einer eindrüsigsten Erkrankung sprechen.

Zusätzlich wurden in der Literatur verschiedene weitere Faktoren beschrieben, die die Sensitivität von Sonographie und Szintigraphie in der präoperativen Diagnostik des pHPT beeinflussen können, welche in der aktuellen Studie nicht geprüft wurden. So wurden zum Beispiel das zusätzliche Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung und ein niedriges Gewicht der betroffenen Nebenschilddrüse als die Sensitivität der Verfahren mindernde Faktoren identifiziert (Ozkaya et al. 2015). Auch wurde mehrfach gezeigt, dass niedrige präoperative PTH-Werten die Wahrscheinlichkeit für die Detektion der betroffenen Nebenschilddrüsen senken (Khorasani u. Mohammadi 2014; Ozkaya et al. 2015).

Insbesondere für MEN1-Erkrankte wird eine bildgebende Darstellung der Nebenschilddrüsen vor der Erstoperation des pHPT im Allgemeinen nicht empfohlen (Rinke et al. 2012; Twigt et al. 2013b). Dies liegt unter anderem darin begründet, dass in der Erstoperation eines des pHPT bei MEN1 von selektiven Vorgehensweisen ohnehin abzuraten ist (Rinke et al. 2012). Anders verhält es sich beim sporadischen pHPT und bei MEN2-Erkrankungen (Twigt et al. 2013b) sowie bei Rezidiveingriffen bei MEN1-Erkrankten, wo unter anderem Sonographie und Szintigraphie Anwendung finden (Rinke et al. 2012).

Auch hinsichtlich des Lithium-induzierten pHPT wurden in der Vergangenheit teilweise von unzureichenden oder irreführenden Ergebnissen in der präoperativen Bildgebung berichtet (Norlen et al. 2014; Perera et al. 2009).

Die Ergebnisse von Marti et al. (2012) weisen zudem darauf hin, dass auch beim Lithium-induzierten pHPT insbesondere die Anzahl der betroffenen Nebenschilddrüsen entscheidend dafür ist, ob sie mittels präoperativer bildgebender Diagnostik korrekt lokalisiert werden. So konnte unter Patienten mit eindrüsigsten Verlaufsformen des Lithium-induzierten pHPT in immerhin neun von zehn (90%) bzw. sechs von acht Fällen (75%) mittels Sestamibi-Szintigraphie bzw. Ultraschalluntersuchungen das Adenom der richtigen

Seite zugeordnet werden. In 25 szintigraphischen Untersuchungen gelang die korrekte Lateralisierung bzw. die Darstellung einer bilateralen Erkrankung in 13 Fällen (52%). In der Sonographie traf dies auf neun von 22 Fällen (41%) von bilateraler Erkrankung zu (Marti et al. 2012).

Verschiedene Studien haben bislang in der präoperativen Diagnostik bei pHPT eine Überlegenheit der Sestamibi-Szintigraphie gegenüber der Sonographie gezeigt (Lumachi et al. 2000; Ozkaya et al. 2015). Andere zeigten eine Überlegenheit der Sonographie (Khorasani u. Mohammadi 2014; Untch et al. 2011) oder eine annähernde Ebenbürtigkeit beider Verfahren (Karakas et al. 2014). In der aktuellen Studie zeigten sich die beiden Verfahren ebenfalls als etwa gleichwertig hinsichtlich der Detektion von Nebenschilddrüsenadenomen.

Die Sensitivität der präoperativen Szintigraphie bei Patienten mit pHPT wurde in bisherigen Studien mit Werten zwischen 45% (Gotthardt et al. 2004) über 70% (Khorasani u. Mohammadi 2014) und 85,3% (Ozkaya et al. 2015) bis hin zur circa 90% (Taillefer et al. 1992) angegeben. Auch die Angaben bezüglich der Sensitivität der Sonographie variieren stark zwischen 46% (Gotthardt et al. 2004) über 72,5% (Ozkaya et al. 2015) bis hin zu 83% (Karakas et al. 2014).

Insgesamt scheint sowohl für die Szintigraphie (Sklavenitis-Pistofidis et al. 2015), als auch für die Sonographie (Untch et al. 2011) der Erfahrungsgrad des jeweiligen Untersuchers oder Zentrums von wichtiger Bedeutung für die Sensitivität des Untersuchungsverfahrens zu sein. Zudem haben sich die erreichten Sensitivitätsraten über die Jahre verbessert (Karakas et al. 2014). Darüber hinaus kann durch eine kombinierte Verwendung von Sonographie und Szintigraphie ein besseres Ergebnis erreicht werden als durch die alleinige Anwendung nur eines der beiden Verfahren (Lumachi et al. 2000; Ozkaya et al. 2015).

Gotthardt et al. (2004), die in einer am Universitätsklinikum Marburg durchgeführten Studie über die Sensitivität und Spezifität bildgebender Verfahren in der Diagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen zu schlechteren Ergebnissen kamen als eine Vielzahl veröffentlichter Studien, führten als Kritikpunkt an den vorhergehenden Studien insbesondere an, dass dort häufig die bildgebenden Ergebnisse bereits als richtig positiv galten, wenn lediglich die Seite der pathologisch veränderten Nebenschilddrüse richtig erkannt wurde. Dabei habe eine vorangegangene Studie von Martin et al. (2000) bereits gezeigt, dass

die Sensitivität bildgebender Verfahren mit einem Unterschied von fast 20% deutlich höher geschätzt wird, wenn bereits die Angabe der korrekten Seite als richtig positive gilt, als wenn hierfür die exakte Lokalisation notwendig ist. Auch in der aktuellen Studie wurden Befunde nur als richtig positiv gewertet, wenn sowohl Seite als auch die exakte Lokalisation (apikal versus kaudal) von bildgebendem und operativem Befund übereinstimmten. Dies ist auch als mögliche Ursache dafür zu sehen, dass die sowohl für die Szintigraphie, als auch für die Sonographie bestimmte Sensitivität von etwa 70% unter einem Teil der bislang veröffentlichten Ergebnisse liegen.

Zusammenfassend konnte die aktuelle Studie dennoch zeigen, dass sowohl die Sonographie als auch die Szintigraphie sensitive Verfahren zur präoperativen Darstellung von Nebenschilddrüsenadenomen darstellen. Dies gilt allerdings insbesondere für eindrüsige Erkrankungen. Für mehrdrüsige Erkrankungen erwiesen sich weder Sonographie noch Sestamibiszintigraphie als geeignete Verfahren. Es ist daher anzunehmen, dass in der operativen Therapie von mehrdrüsigen pHPT-Erkrankungen die bilaterale HE auch in Zukunft das Mittel der Wahl darstellen wird. In der Literatur wurden mehrere Aspekte diskutiert, die darüber hinaus zu einer Verminderung der Sensitivität der bildgebenden Verfahren führen können, so beispielsweise auch Erkrankungen der Schilddrüse, ein niedriges Gewicht der Adenome (Ozkaya et al. 2015) oder ein niedriger präoperativer PTH-Wert (Khorasani u. Mohammadi 2014; Ozkaya et al. 2015). Diese Aspekte sowie die Art und Weise wie sie sich gegenseitig beeinflussen wurden in der aktuellen Studie nicht geprüft.

5.7 Operative Therapie, Multiglandularität, Rezidive und Persistenzen

In der operativen Therapie des pHPT stehen dem Operateur sowohl minimalinvasive oder selektive Verfahren als auch die bilaterale HE zur Auswahl. Sowohl durch verbesserte bildgebende Verfahren als auch die Anwendung intraoperativer PTH-Messungen, sind dabei selektive operative Techniken deutlich auf dem Vormarsch (Mihai et al. 2009). Dennoch scheinen eben diese für bestimmte Patientenkollektive ungeeignet (Mihai et al. 2009). Insbesondere bei gehäuft multiglandulär verlaufenden Erkrankungen wie etwa dem pHPT bei MEN1 (Arnallsteen et al. 2002; Fyrsten et al. 2015; Norton et al. 2008; Waldmann et al. 2010) oder fraglich auch dem Lithium-induzierten pHPT (Hundley et al. 2005; Järhult et al. 2010) wurde in vergangenen Veröffentlichungen häufig von selek-

tiven Operationsverfahren abgeraten. So ist die Frage nach der Häufigkeit multiglandulärer Erkrankungen eng geknüpft an diejenige nach der Wahl der am besten geeigneten Operationsmethode. Diese sollte dem Wunsch nach möglichst geringen Komplikationsraten einerseits und möglichst hohen Heilungsraten andererseits gerecht werden.

Ziel der gegenwärtigen Studie war es daher, die gewählten Operationsverfahren, die Häufigkeiten multiglandulärer Erkrankungen und das Vorkommen von Rezidiven und Persistenzen in den drei untersuchten Gruppen darzulegen und in den aktuellen Forschungsstand einzuordnen.

In der Wahl der operativen Therapie (s. 4.5.3.2 *Wahl der Operationsmethode*) stellte unter Patienten mit sporadischem pHPT eine selektive Vorgehensweise die am häufigsten gewählte Operationsmethode dar. Hier fanden 306 selektive Erstoperationen im Vergleich zu 230 bilateralen HE statt. Dies deckt sich mit Beobachtungen von Karakas et al. (2014), wonach die bilaterale HE in der Therapie des benignen pHPT zwar noch vor 1998 mit großem Abstand am häufigsten durchgeführt wurde, diese aber circa ab den Jahren 2005/2006 langsam von selektiveren Verfahren überholt wurden. 2010 wurden bereits circa 60% der pHPT-Operationen am Universitätsklinikum Marburg selektiv durchgeführt (Karakas et al. 2014).

Dieser Trend zur selektiven Vorgehensweise fand bei MEN-Patienten nicht statt. Hier wurden in der aktuellen Studie 90% der Erstoperationen als bilaterale HE durchgeführt. Unter den beiden lokalisiert durchgeführten Operationen wurde bei einer Patientin die MEN1-Diagnose erst gestellt, als es nach der Erstoperation zur Persistenz des pHPT kam. Im zweiten Fall einer selektiven Vorgehensweise lag eine MEN2a-Erkrankung vor.

Auch unter den fünf Patienten mit Erstoperation bei Lithium-induziertem pHPT wurde die Mehrheit der Operationen als bilaterale HE durchgeführt (80%). Dies kann durch zwei Aspekte begründet sein. Erstens könnte eine positive Lithiumanamnese zur bewussten Wahl einer bilateralen HE geführt haben. Diese wurde bislang in mehreren Studien als Therapie der Wahl bei Lithium-induziertem pHPT empfohlen (Hundley et al. 2005; Jährhult et al. 2010). Zweitens lag nur in einem von vier zur Beurteilung vorliegenden Befunden der präoperativen Bildgebung ein konkordanter Befund in Sonographie und Szintigraphie vor (s.4.5.1.2.1 *Charakterisierung der Einzelfälle mit Lithium-induziertem pHPT* → Fall 7), womit Ergebnisse vorangehender Studien unterstützt werden, die bildgebende Verfahren beim Lithium-induzierten pHPT als wenig verlässlich erachteten (Norlen et al. 2014; Perera et al. 2009).

Die Untersuchung der Anzahl der in der Erstoperation betroffenen Drüsen (s. 4.5.3.6 *Anzahl histologisch betroffener Drüsen*) zeigte, dass in 92,4% der Fälle ein singuläres Adenom als Ursache des pHPT vorlag. In weiteren 2,9% der Fälle lag ein Doppeladenom, in 3,4% eine Mehrdrüsenhyperplasie vor. In neun der Fälle eindrüsigter Erkrankungen kam es zum Rezidiv oder zur Persistenz des pHPT. Davon fand in zwei Fällen eine Reoperation statt, die das Vorliegen einer Vierdrüsenhyperplasie zeigte. Daraus lässt sich insgesamt schließen, dass durch die reine Einbeziehung der histologischen Ergebnisse ohne Berücksichtigung von Rezidiven oder Persistenzen der Anteil singulärer Adenome an den pHPT-Erkrankungen vermutlich etwas überschätzt und der Anteil mehrdrüsiger Erkrankungen etwas unterschätzt wird. Dennoch zeigen sich in mehr als 90% singuläre Adenome als Ursache des pHPT.

Die gefundenen Daten entsprechen etwa den Daten von Ruda et al. (2005), die in einem Review von 20.225 Fällen von pHPT in 88,90% der Fälle singuläre Adenome als die mit Abstand häufigste Ursache des pHPT feststellten, in weiteren 4,14% lagen Doppeladenome, in 5,74% eine Mehrdrüsenhyperplasie und in 0,74% Nebenschilddrüsenkarzinome vor (Ruda et al. 2005). In der aktuellen Studie wurden nur benigne Formen des pHPT mit einbezogen. Andere Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass zudem etwa 1% der pHPT-Erkrankungen durch Nebenschilddrüsenkarzinome verursacht werden (Ruda et al. 2005; Shane 2001; Wei u. Harari 2012).

Unter den drei Gruppen zeigten sich in der aktuellen Studie deutliche Unterschiede hinsichtlich des Vorkommens mehrdrüsiger Erkrankungen. Während circa 95% der sporadischen pHPT-Erkrankungen auf ein singuläres Adenom zurückzuführen waren, war dies nur in 21,1% der MEN-Erkrankten der Fall (bei 5 von 19 lag gemäß Erstoperation eine einzelne pathologische Drüse vor, in einem dieser Fälle wurde aufgrund einer Persistenz einer Reoperation durchgeführt, in der sich eine Vierdrüsenhyperplasie als Ursache der Erkrankung darstellte). Dabei ist festzuhalten, dass bei zwei von zwei Patienten mit Erstoperation bei MEN2a eine eindrüsigte Erkrankung vorlag (100%) und dies nur bei zwei von 17 MEN1 Patienten der Fall war (11,8%). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit multiglandulärer Erkrankungen bei MEN-Patienten im Vergleich zu Patienten mit sporadischem pHPT (s. 4.5.3.7 *Multiglandularität – Rolle der Gruppenzugehörigkeit*). Diese Beobachtung deckt sich mit einer Reihe von Studien, wonach multiglanduläre Erkrankungen die häufigste Manifestation des pHPT bei MEN1-

Erkrankten darstellen (Lairmore et al. 2014; Twigt et al. 2013b; Waldmann et al. 2010) und signifikant häufiger als bei sporadischem pHPT vorkommen (Twigt et al. 2013b).

Dahingegen ist der pHPT bei MEN2a seltener als bei MEN1 auf multiglanduläre Erkrankungen zurückzuführen, sodass abhängig von der präoperativen Bildgebung hier auch selektive Vorgehensweisen möglich erscheinen (Twigt et al. 2013b).

In der Gruppe der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT stellte in der aktuellen Studie in einem von fünf Fällen (20%) eine Vierdrüsenhyperplasie die Ursache der pHPT-Erkrankung dar. In den restlichen vier Fällen lag ein singuläres Adenom vor. Somit zeigte sich zwar eine tendenziell höhere Rate multiglandulärer Erkrankungen als in der Gruppe mit sporadischem pHPT, ein signifikanter Unterschied ergab sich aber nicht (s. 4.5.3.7 *Multiglandularität – Rolle der Gruppenzugehörigkeit*).

Damit deckt sich die Studie mit den Ergebnissen von Carchman et al. (2008), die in Ihrer Serie von 16 Patienten mit Lithium-induziertem pHPT ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Rate multiglandulärer Erkrankungen zwischen Patienten mit sporadischem und Lithium-induziertem pHPT feststellen konnten. Die Rate multiglandulärer Erkrankungen lag hier bei 25% der 16 Patienten (zwei Doppeladenome, zwei Hyperplasien). Bei zwei der 16 Operationen handelte es sich um eine Reoperation. Anschließend kam es in keinem der 16 Fälle zu einem Rezidiv oder einer Persistenz (Carchman et al. 2008). Auch Awad et al. (2003) berichteten mit vier von 15 (27%) von einer relativ geringen Rate multiglandulärer Erkrankungen unter Lithiumtherapie (drei Doppeladenome, eine Hyperplasie). In einem der Fälle kam es zu einem Rezidiv (Awad et al. 2003).

Dem widersprechen andere Veröffentlichungen zum Lithium-induzierten pHPT, die teilweise von einer deutlichen Häufung multiglandulärer Erkrankungen bei Lithium-induziertem pHPT mit Raten von 45 bis 75% berichteten (Abdullah et al. 1999; Hundley et al. 2005; Järhult et al. 2010; Marti et al. 2012; Szalat et al. 2009). In der von Abdullah et al. (1999) veröffentlichten Studie lagen bei sechs von elf Patienten mit Lithium-assoziiertem pHPT singuläre Adenome vor, bei den restlichen 45% der untersuchten Patienten war mit drei Doppeladenomen und zwei Hyperplasien mehr als eine Nebenschilddrüse von der Erkrankung betroffen (Abdullah et al. 1999). Hundley et al. (2005) berichteten von 12 weiteren Fällen. Es zeigten sich in 50% der Fälle singuläre Adenome und bei den restlichen 50% mit drei Doppeladenomen und drei Hyperplasien mehrdrüsige Erkrankungen (Hundley et al. 2005). Järhult et al. (2010) wiederum veröffentlichten die größte Studie zum Lithium-induzierten pHPT bis dato und konnten bei 45% (32) der 71 Fälle

ein singuläres Adenom feststellen, in 3% (2) ein Doppeladenom und in 52% (37) eine Nebenschilddrüsenhyperplasie. Die Heilungsrate in der Studie lag nur bei 58% (Järhult et al. 2010). Marti et al. (2012) berichtete bei 27 Patienten mit Lithium-induziertem pHPT in 38% der Fälle (zehn) von singulären Adenomen, und in 62% (16) von einer mehrdrüsigen Erkrankung (vier Doppeladenome, zwölf Hyperplasien). In 14,8% der Fälle (vier) kam es zu einem Rezidiv oder einer Persistenz der Erkrankung (Marti et al. 2012). Auch Norlen et al. (2014) beschrieben in 27 der untersuchten 48 Fälle von Lithium-induziertem pHPT das Vorliegen einer mehrdrüsigen Erkrankung, in 16% der Fälle kam es zudem zu einem Rezidiv oder einer Persistenz der Erkrankung (Norlen et al. 2014). Die höchste Rate multiglandulärer Erkrankungen wurde bislang von Szalat et al. (2009) berichtet, die in einer kleinen Serie von vier Patienten mit einer Lithiumtherapiedauer von mindestens zehn Jahren bei drei Patienten (75%) eine multiglanduläre Erkrankung feststellten. In einem Fall kam es zu einer persistierenden Erkrankung (Szalat et al. 2009).

Zusammenfassend zeigt sich in den dargestellten Studien zum Lithium-induzierten pHPT eine hohe Divergenz in den Raten von multiglandulären Erkrankungen von 25% (Carchman et al. 2008) bis 75% (Szalat et al. 2009). Es bleibt weiterhin unklar, ob Lithium eine Vierdrüsenhyperplasie auslösen kann oder lediglich zu einem verstärkten Wachstum bereits bestehender Nebenschilddrüsenadenome führt (Szalat et al. 2009). Auch Hong et al. (2012) vermuteten, dass die großen Unterschiede in der Häufigkeit multiglandulärer Erkrankungen dafür sprechen, dass Lithium eher auf vulnerable Nebenschilddrüsen wirkt, als eigenständig die Erkrankung des pHPT auszulösen.

Nicht auszuschließen ist weiterhin, dass für die Entwicklung einer multiglandulären Erkrankung auch die Dauer der zurückliegenden Lithiumtherapie eine Rolle spielt. In der aktuellen Studie wurden Patienten mit jedweder Lithiumtherapiedauer als Patienten mit Lithium-induziertem pHPT angesehen, solange die Einnahme vor der Diagnose des pHPT begonnen wurde. Die zurückliegende Lithiumtherapie in der Gruppe der Patienten mit Vorstellung zur Erstopoperation lag dabei zwischen einem Monat und zwölf Jahren (s. *4.5.1.2.1 Charakterisierung der Einzelfälle mit Lithium-induziertem pHPT*). Damit lag die Einnahmedauer tendenziell niedriger als in anderen Studien zum Lithium-induzierten pHPT. Gegebenenfalls sind auch hierdurch niedrigere Raten multiglandulärer Erkrankungen erklärbar. Eine Mehrdrüsenhyperplasie trat in der aktuellen Studie bei einer Patientin mit einer zurückliegenden Therapiedauer von sechs Jahren und einer Beendigung der Therapie fünf Jahre vor der Operation des pHPT auf.

Zwar gibt es Hinweise, dass es bereits nach einer einmonatigen Lithiumtherapiedauer zu gesteigerten PTH-Werten kommen kann (Mak et al. 1998), vorhergehende Studien zum Lithium-induzierten pHPT hatten für die Berücksichtigung der Patienten teilweise aber lange Mindesteinnahmedauern vorausgesetzt. Beispielsweise berücksichtigten Abdullah et al. (1999) nur Patienten mit mindestens zweijähriger Lithiumtherapie. Andere Studien, die keine Mindesteinnahmedauer als Einschlusskriterium angaben, untersuchten dennoch in der Regel Kollektive mit zurückliegender mehrjähriger Lithiumtherapie. Dies gilt sowohl für Studien mit hohen Quoten mehrdrüsiger Erkrankungen, wie beispielsweise Järhult et al. (2010) mit einer mittleren Therapiedauer von 19 Jahren (neun bis 27) und Marti et al. (2012) mit einer mittleren Therapiedauer von 20 Jahren (eineinhalb bis 36), als auch für solche mit geringeren Quoten multiglandulärer Erkrankung. Hier sei auf Awad et al. (2003) mit und Carchman et al. (2008) mit einer mittleren Therapiedauer 10,7 Jahren (\pm sechs) (Awad et al. 2003), bzw. von zwölf bis 20 Jahren bei Patienten mit kontinuierlicher und drei bis 22 Jahren bei Patienten mit diskontinuierlicher Lithiumtherapie (Carchman et al. 2008) verwiesen.

Teilweise wurde von einer raschen Heilung des Lithium-induzierten pHPT durch die Beendigung der Lithiumtherapie berichtet (Ananth u. Dubin 1983) sodass empfohlen wurde, beim Lithium-induzierten pHPT zunächst eine Unterbrechung der Lithiumtherapie zu erwägen und operativ vorzugehen, falls dies nicht möglich ist (Abdullah et al. 1999). Allerdings zeigten andere Studien, dass es trotz einer Beendigung der Lithiumtherapie zu einer Persistenz des pHPT kommen kann (Carchman et al. 2008). In der aktuellen Studie lag bei drei der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT zur Erstoperation des pHPT im Universitätsklinikum Marburg vorstellten auch zum Zeitpunkt der Operation eine Lithiumtherapie vor, bei den restlichen beiden wurde die Lithiumtherapie nicht bis zur operativen Therapie des pHPT fortgesetzt (s. 4.5.1.2.1 *Charakterisierung der Einzelfälle mit Lithium-induziertem pHPT*). Ob es durch die Beendigung der Lithiumtherapie zu einer Veränderung des Krankheitsbildes des pHPT kam und ob bei den beiden betroffenen schon zum Zeitpunkt der Unterbrechung der Lithiummedikation ein pHPT vorlag, kann rückblickend nicht mehr beurteilt werden. Für Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge zwischen der Entwicklung des pHPT und der Lithiumeinnahme, sowie den Einfluss der Unterbrechung der Lithiummedikation auf den pHPT wäre ein longitudinales prospektives Studiendesign geeigneter gewesen.

In der operativen Therapie des pHPT können heute sowohl mit minimalinvasiven oder selektiven Verfahren als auch mit der klassischen bilateralen HE hohe Heilungsraten von

bis >95% erreicht werden (Karakas et al. 2014). Insbesondere erfahrene Chirurgen erreichen hierbei gute Ergebnisse (Wilhelm et al. 2016). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der gegenwärtigen Studie, wonach unter den beurteilbaren 546 Erstoperationen eine hohe Heilungsrate des pHPT von 97,44% (532 von 546) erreicht wird. In den restlichen 2,56% der Fälle kam es nach der Erstoperation zu einer Persistenz oder einem Rezidiv (14 von 546).

Die Rezidivraten hingen in der aktuellen Studie weder von der gewählten Operationsmethode (s.4.5.3.10 *Rezidiv und Persistenz – Rolle der Operationsart*) noch von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten ab (s. 4.5.3.9 *Rezidiv und Persistenz – Rolle der Gruppenzugehörigkeit*). Zwischen Patienten mit Lithium-induziertem pHPT, pHPT bei MEN und sporadischem pHPT zeigten sich demnach keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rezidiv- und Persistenzraten. In allen drei Gruppen konnten hohe Heilungsraten mit 97,50% unter Patienten mit sporadischem pHPT, 100% unter Patienten mit Lithium-induziertem pHPT und 95% bei Patienten mit pHPT bei MEN erreicht werden. Damit decken sich die Ergebnisse erneut mit denen von Carchman et al. (2008), in deren Kollektiv es ebenfalls in keinem Fall zu einem Rezidiv oder einer Persistenz des Lithium-induzierten pHPT nach der operativen Therapie kam. Die vorliegende Arbeit kann demnach Ergebnisse anderer Studien, wonach bei Lithium-induzierte pHPT niedrige Heilungsraten und hohe Rezidiv- und Persistenzquoten zu verzeichnen sind (Järhult et al. 2010), nicht bestätigen.

Hohe Rezidivraten wurden bei MEN1-Erkrankten in der Vergangenheit vor allem selektiven operativen Verfahren zugeschrieben (Arnalsteen et al. 2002; Fyrsten et al. 2015; Norton et al. 2008; Waldmann et al. 2010). Vor allem die verspätete Diagnose eines MEN und die Fehldiagnose eines sporadischen pHPT ist eine der wesentlichen Ursachen für Rezidive oder Persistenzen (Waldmann et al. 2010). Auch gibt es Hinweise, dass Reoperationen bei MEN1-Erkrankten mit höheren Persistenzraten einhergehen als Erstoperationen (Tonelli et al. 2007). Die angegebene Persistenzraten des pHPT bei MEN1 lagen hierbei weit gestreut von 0 bis 43%, die Rezidivraten bei 4 bis 67% (Burgess et al. 1998; Norton et al. 2008; Schreinemakers et al. 2011; Tonelli et al. 2007; Waldmann et al. 2010).

Das Gesamtkollektiv der untersuchten MEN-Erkrankten blickte in der gegenwärtigen Studie ebenfalls gehäuft auf eine Historie von Einfach- oder Mehrfachrezidiven/-persistenzen zurück (s. 4.5.1.3 *pHPT bei MEN*). Dem entgegen stehen die guten Ergebnisse

der 20 untersuchten Erstoperationen mit einer Erfolgsrate von 95%. Damit konnten erhöhte Rezidiv- oder Persistenzraten bei Erstoperationen von MEN-Erkrankten in der aktuellen Studie nicht bestätigt werden. Dies hängt möglicherweise auch mit den routinemäßig durchgeführten bilateralen HE sowie den in der Regel entweder subtotalen oder totalen Parathyreoidektomien bei MEN1-Erkrankten zusammen.

Hinsichtlich der im Beobachtungszeitraum durchgeführten Reoperationen wurde in der aktuellen Studie ebenfalls eine hohe Heilungsrate erreicht. Diese lag bei 87,5% der erfolgten 40 Reoperationen (35 von 40), während es bei 12,5% (5 von 40) zu einem Rezidiv oder einer Persistenz der Erkrankung kam. Auch Karakas et al. (2013) gaben an, dass Heilungsraten bei Reoperationen eines rezidivierenden oder persistierenden pHPT fast denen bei primären Operationen entsprechen. Zwischen dem dort untersuchten Kollektiv und dem der aktuellen Studie zugrundeliegenden Kollektiv liegen jedoch Überschneidungen vor.

Auch bei den Reoperationen konnten in der aktuellen Studie keine signifikanten Unterschiede der Rezidiv- und Persistenzraten zwischen selektiven und bilateralen Operationsverfahren gezeigt werden (s. 4.5.4.9 *Rezidiv und Persistenz – Rolle der Operationsart*). Zwar zeigten sich hier die Heilungsraten von Patienten mit pHPT bei MEN mit 71,43% in der Tendenz unter denjenigen mit sporadischem pHPT mit 90,91%, ein signifikanter Unterschied ergab sich aber nicht (s. 4.5.4.8 *Rezidiv und Persistenz – Rolle der Gruppenzugehörigkeit*). Als problematisch in der Beurteilbarkeit von Rezidiv- und Persistenzraten stellte sich sowohl bei Erstoperationen als auch bei Reoperationen die teilweise unzureichende Nachbeobachtungszeit dar. In einer Mehrzahl von 375 Fällen (67,3%) lag sie nach der Erstoperation bei \leq sieben Tagen, in 58 Fällen (10,4%) zwischen sieben und 182 Tagen (circa sechs Monate) und nur in 124 Fällen (22,3%) über sechs Monaten (s. 4.5.3.5 *Nachbeobachtungszeit bei Erstoperation*). Bei den Reoperationen lag sie in 24 Fällen (60%) bei \leq sieben Tagen vor, in sieben Fällen (17,5%) zwischen sieben und 182 Tagen (circa 6 Monaten), und in neun Fällen betrug sie über sechs Monate (22,5%) (s. 4.5.4.5 *Nachbeobachtungszeit bei Reoperation*).

Zusammenfassend stellen bilaterale HE sowohl in der Therapie des pHPT bei MEN1 und des Lithium-induzierten pHPT die am häufigsten gewählten operativen Verfahren dar, während der sporadische pHPT zunehmend selektiv behandelt wird. Begründbar ist dies v.a. durch die Häufung multiglandulärer Erkrankungen bei MEN1 sowie durch die oft unzureichende bildgebende Darstellung betroffener Nebenschilddrüsen, die auch

beim Lithium-induzierten pHPT eine Rolle spielt. Singuläre Adenome stellen den häufigsten Grund eines sporadischen pHPT dar, während beim MEN1 multiglanduläre Erkrankungen deutlich gehäuft vorkommen. Auch hinsichtlich des Lithium-induzierten pHPT konnte die aktuelle Studie keine signifikante Häufung multiglandulärer Erkrankungen zeigen und steht damit einigen vorangegangenen Veröffentlichungen entgegen. Zusätzlich konnte in der aktuellen Studie kein signifikanter Unterschied in den Rezidiv- und Persistenzquoten der einzelnen Gruppen gezeigt werden, wobei Aufgrund des häufigen Fehlens von Laborwerten im zeitlichen Abstand über sechs Monaten nach der Operation das Auftreten von Rezidiven (definitionsgemäß Auftreten nach mehr als sechs Monaten) häufig nicht hinlänglich beurteilt werden konnte. Die vorliegende retrospektive Studie kann nur Fälle von Rezidiven oder Persistenzen von Patienten erfassen, wenn diese damit im Beobachtungszeitraum erneut im Uniklinikum Marburg vorstellig wurden.

6 **Fazit, Limitationen und Ausblick**

In der aktuellen Studie wurde an einem großen Kollektiv das Krankheitsbild des primären Hyperparathyreoidismus untersucht. Dabei standen die elektronischen Patientenakten von 682 Patienten sowie 280 Fragebögen zur Beurteilung zur Verfügung. Erstmals in Deutschland wurde dabei auch die Häufigkeit des Lithium-induzierten pHPT unter Patienten mit pHPT untersucht.

Durch die Studie konnten verschiedene Erkenntnisse gewonnen werden. Die Untersuchung und Einteilung des Patientenkollektivs zeigte wie in *5.1 Identifizierte Patienten – Gruppenzugehörigkeit* dargelegt, ein Überwiegen des sporadische pHPT mit 89,2% der Fälle, gefolgt von Patienten mit pHPT bei MEN in 9,8% der Fälle und 1% mit Lithium-induziertem pHPT. Damit erbrachte die Hinzunahme von Patienten, die sich keiner operativen Therapie der Erkrankung unterzogen, sowie solchen, die sich lediglich zur Nachkontrolle vorstellten keine Zunahme des Anteils an Patienten mit positiver Lithiomanamese im Vergleich zu vorherigen Studien, die Patientenkollektive mit Vorstellung zur operativen Therapie eines pHPT untersuchten, wie etwa von Carchman et al. (2008), Abdullah et al. (1999) und Hundley et al. (2005). In den genannten Studien lag bei 1,3 bis 2,2% der untersuchten Patienten ein Lithium-induzierter pHPT vor.

Wie auch in vorherigen Studien, unter anderem von Wermers et al. (2006), beschrieben, belegte die aktuelle Studie erneut eine Häufung des pHPT bei Patienten weiblichen Geschlechts (s. *5.2 Identifizierte Patienten – Geschlechterverhältnis*), wobei diese Geschlechtsdifferenz sowohl beim sporadischen, als auch beim Lithium-induzierten pHPT deutlich zum Tragen kam. Bei Patienten mit MEN zeigte sich das Verhältnis annähernd ausgeglichen. Ebenfalls konnte die aktuelle Studie Ergebnisse vorangehender Studien wie beispielsweise von Ruda et al. (2005) unterstreichen, die das einzelne Nebenschilddrüsenadenom als die häufigste Ursache des pHPT darstellten (s. *5.7 Operative Therapie, Multiglandularität, Rezidive und Persistenzen*). So konnte in >90% der Erstoperationen eine eindrüsige Erkrankung festgestellt werden. Dies galt in der aktuellen Studie sowohl für den sporadischen pHPT als auch für den Lithium-induzierten pHPT, womit sich Berichte einer gehäuft multiglandulären Erkrankung beim Lithium-induzierten pHPT (Abdullah et al. 1999; Hundley et al. 2005; Järhult et al. 2010; Marti et al. 2012; Szalat et al. 2009), nicht bestätigen ließen. Insgesamt kam es in einem der untersuchten Fälle nach zurückliegender mehrjähriger Lithiumtherapie zu einer Vierdrüsenhyperplasie.

Anders verhielt es sich bei der MEN1-Erkrankung, hier konnte in Einklang mit einer Vielzahl vorhergehender Studien (Lairmore et al. 2014; Twigt et al. 2013b; Waldmann et al. 2010), mit circa 90% häufig eine multiglanduläre Erkrankung festgestellt werden.

Damit ähnelten die klinischen Gegebenheiten des Lithium-induzierten pHPT auffällig denjenigen des sporadischen pHPT, mit einer meist eindrüsigen Erkrankung und zudem ausschließlich weiblichen Betroffenen. Zwar wurde auch für anderer Nebenwirkungen der Lithiumtherapie, wie etwa der Hypothyreose und der Gewichtszunahme festgestellt, dass diese gehäuft Frauen betreffen (Livingstone u. Rampes 2006), ein zufälliges Nebeneinander einer positiven Lithiumanamnese und eines pHPT kann aber nicht ausgeschlossen werden und wurde bereits von Järhult et. al. (2010) erwogen.

Neben asymptomatischen Verlaufsformen sind für den pHPT verschiedene klinische Manifestationen bekannt. Hierbei spielen vor allem renale und ossäre Manifestationen eine wichtige Rolle (s. 5.3.3 *Renale und skelettale Manifestationen des pHPT*). Vorangegangene Studien divergierten stark in der Angabe der Häufigkeit des Vorkommens von renalen Manifestationen und gaben diese bei 20 bis 25% (Silverberg u. Bilezikian 1996; Starup-Linde et al. 2012) bis hin zu 55% (Eller-Vainicher et al. 2009) der Patienten mit pHPT an. In der aktuellen Studie lag gemäß dem Fragebogen bei 35,4% der Patienten im Fragebogen bereits eine Nierenverkalkung, Nierensteine oder eine Nierenkolik vor, während diese bei den restlichen Patienten in 21,1% der Patientenunterlagen zu erheben war. Damit liegt die Häufigkeit von Nierensteinen bei Patienten mit pHPT über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, die in Industrienationen bei circa 8% bei weiblichen und circa 10-15% bei männlichen Patienten liegt (Daudon 2005; Scales et al. 2012). Es ist jedoch unklar, ob die retrospektive Erhebung klinischer Manifestationen mittels Patientenunterlagen in der aktuellen Studie vollständig war und ob andererseits die mittels des Fragebogens erhobenen Manifestationen überhaupt in zeitlichem Zusammenhang mit der pHPT-Erkrankung lagen. Somit lässt die aktuelle Studie eine nur mangelnde Interpretierbarkeit hinsichtlich der renalen Manifestationen des pHPT zu.

Auch konnte die aktuelle Studie mittels Analyse von 151 Knochendichtemessungen nach T-Score in 35% der Fälle eine Osteoporose, in 44% der Fälle eine Osteopenie und in 21% der Fälle einen Normalbefund nach osteodensiometrischen Kriterien erhoben werden (s. 4.4.6.1 *Ergebnisse der vorliegenden Knochendichtemessungen*). Dabei waren Patienten

mit Osteoporose im Durchschnitt älter als solche mit Osteopenie und diese wiederum im Mittel älter als diejenigen mit Normalbefund. Hinsichtlich der Patienten mit pHPT bei MEN zeigte die aktuelle Studie insgesamt seltener als beispielsweise Burgess et al. (1999) und Norton et al. (2008) das Vorliegen einer Osteoporose, untersuchte aber anders als diese nicht nur Frauen (Burgess et al. 1999) oder Patienten mit ZES (Norton et al. 2008).

Auch die Ergebnisse der Analyse nach Z-Scores legen nahe, dass Patienten mit pHPT im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger eine verminderte Knochendichte aufweisen. Hier zeigten sich im Gesamtkollektiv bei 14 von 78 Fällen (17,9%) Z-Scores < -2 , bei den restlichen 64 Fällen (82,1%) lagen alle gemessenen Z-Scores bei ≥ -2 . Problematisch in der Beurteilbarkeit stellte sich erneut der fehlende Beweis eines zeitlichen Zusammenhangs mit der pHPT Erkrankung dar. Auch konnte bei nur zwei vorhandenen Knochendichtemessungen bei Patienten mit Lithium-induziertem pHPT keine valide Aussage über dieses Kollektiv getroffen werden. So muss festgestellt werden, dass für künftige Studien bezüglich der klinischen Manifestationen des pHPT longitudinale Studiendesigns zu favorisieren wären. Mit Hilfe dieser könnte beispielsweise auch den Einfluss einer Parathyreoidektomie auf ebendiese Manifestationen untersucht werden.

Die Untersuchung der laborchemischen Veränderungen im Patientenkollektiv zeigte insgesamt die für den pHPT typischen Aspekte (s. 5.3.2 *Laborparameter bei pHPT*). Anders als vorangegangene Studien, die mildere Laborwertveränderungen beim Lithium-induzierten pHPT (Livingstone u. Rampes 2006) und pHPT bei MEN (Twigt 2013b) im Vergleich zum sporadischen pHPT zeigten, konnte sie jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen.

Die Analyse der 280 ausgefüllten Fragebögen ermöglichte zudem das Vorliegen endokriner Erkrankungen neben dem pHPT bei den betroffenen Patienten, sowie in deren Familien zu erheben. Es zeigte sich, dass sowohl familiär als auch bei den Patienten selbst, insbesondere Erkrankungen der Schilddrüse angegeben wurden, sodass wie auch durch Wilhelm et al. (2016) empfohlen werden kann, die Schilddrüse vor einer operativen Therapie des pHPT stets ebenfalls zu untersuchen. Interessanterweise wurden Erkrankungen des Pankreas unter Patienten mit sporadischem pHPT mit 5% der Fälle nur selten angegeben. Tumor-/Krebserkrankungen wurden hier in 0,4% der Fälle angegeben. Bei MEN1-Erkrankten hingegen gaben 87,5% der Patienten eine Erkrankung des Pankreas an. Somit muss insbesondere bei Pankreastumoren und pHPT-Erkrankungen

in der Eigen- oder Familienanamnese eine MEN1-Erkrankung weiter abgeklärt werden. Selbiges gilt für das Vorkommen von pHPT-Erkrankungen und medullären Schilddrüsenkarzinomen und das MEN2-Syndrom (s. 5.4 *Begleitende endokrine Erkrankungen*).

Die aktuelle Studie konnte für die operative Ersttherapie des pHPT in allen Gruppen hohe Heilungsraten zwischen 95 und 100% zeigen. Im Falle der Reoperationen lag sie bei 87%. Dabei kam es weder hinsichtlich der Operationsmethode noch hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit zu signifikanten Unterschieden der Rezidiv- oder Persistenzquote. Damit konnte die aktuelle Studie Ergebnisse von Carchman et al. (2008) unterstützen, die ebenfalls keine erhöhte Rezidivquote im Lithium-Kollektiv feststellen konnten. Andere Studien, wie beispielsweise Järhult et al. (2010) hatten teilweise von deutlich erhöhten Rezidiv- und Persistenzquoten bei Patienten mit Lithium-assoziiertem pHPT berichtet. Auch hinsichtlich des pHPT bei MEN konnten keine erhöhten Rezidiv- oder Persistenzraten festgestellt werden. Anzumerken bleibt jedoch, dass in einer Reihe von Studien zum pHPT bei MEN1, erhöhte Rezidiv-/Persistenzraten vor allem selektiven Operationsmethoden zugeschrieben wurden (Arnallsteen et al. 2002; Fyrsten et al. 2015; Norton et al. 2008; Waldmann et al. 2010). So ist möglicherweise die routinemäßig durchgeführte bilaterale HE und anschließende totale oder subtotale Parathyreoidektomie der Schlüssel zum Erfolg. Insgesamt weist der pHPT bei MEN einige Besonderheiten gegenüber dem sporadischen pHPT auf, welche eine sorgfältige Familien- und Eigenanamnese zur Diagnosestellung unabdingbar machen.

Die Untersuchung der präoperativen Bildgebung erbrachte weiterhin, dass bei mehrdrüsigem pHPT-Erkrankungen mit einer Sensitivität von 25 bzw. 26,5% weder die Hochfrequenz-Sonographie noch die Sestamibi-Szintigraphie geeignet für die Detektion der betroffenen Nebenschilddrüsen erscheinen und bestätigte damit die Daten von Ruda et al. (2005). Hier scheinen auch in der Zukunft bilaterale operative Verfahren das Mittel der Wahl zu bleiben.

Die dargestellten Ergebnisse dieser Untersuchung müssen unter Berücksichtigung des angewandten Studiendesigns und den darin innewohnenden Limitationen bewertet werden. Problematisch stellten sich insbesondere das retrospektive Studiendesign und die teilweise unzureichende Nachbeobachtungszeit dar. Auch die stark unterschiedlich großen Vergleichsgruppen und insbesondere die nur kleine Gruppe von Patienten mit Lithium-induziertem pHPT erwiesen sich als nachteilig.

Durch die retrospektive Analyse bereits vorhandener Patientenunterlagen konnten fehlende Parameter nicht mehr nacherhoben werden. Es konnte dadurch eine teilweise nur unzureichende Nachbeobachtungszeit gewährleistet werden, während bei wiederum anderen Patienten mehrjährige Nachbeobachtungszeiten vorlagen. Insbesondere zur Beurteilbarkeit der Rezidiv- und Persistenzraten sowie für deren Vergleich wäre für zukünftige Untersuchungen eine prospektive Studie mit fest definierten Messzeitpunkten empfehlenswert.

Zusätzlich kann durch das retrospektive Studiendesign nicht hinreichend beurteilt werden, ob zwischen einem Teil der Beobachtungen ein kausaler Zusammenhang besteht. Insbesondere hinsichtlich des Lithium-induzierten pHPT bleibt unklar, ob es bei diesen Patienten tatsächlich in der Folge der Lithiumeinnahme zur Ausbildung eines pHPT kam, oder ob pHPT und Lithiumeinnahme unabhängig voneinander bestanden.

Die Einbeziehung von Fragebögen bot die Möglichkeit, für eine Vielzahl von Patienten zusätzliche Informationen hinsichtlich der klinischen Manifestationen sowie der Familien- und Eigenanamnese zu erheben. Jedoch lagen nicht von allen betrachteten Patienten Fragebögen zur Beurteilung vor und die Validität der Angaben aus den Fragebögen ist nicht sicher überprüfbar. Vor allem der Vergleich zwischen Fragebogenangaben und objektivierbaren Knochendichtemessungen konnte zeigen, dass objektive Messmethoden und subjektive Angaben in Fragebögen, teilweise divergierten. Auch hier bot sich erneut das Problem, dass kausale Zusammenhänge zwischen den angegebenen klinischen Manifestationen und der pHPT-Erkrankung mit Hilfe der Fragebögen nicht hinlänglich beurteilt werden konnten, da der zeitliche Zusammenhang zwischen der pHPT-Erkrankung und der klinischen Manifestation nicht erhoben wurde.

Zuletzt müssen die Ergebnisse insbesondere unter Berücksichtigung der stark unterschiedlich großen Gruppen sowie niedriger Fallzahlen in der Gruppe der Patienten mit Lithium-induziertem pHPT interpretiert werden. Durch diese Faktoren wurden die aussagekräftige Beurteilung von klinischen Besonderheiten des Lithium-induzierten pHPT sowie der Vergleich mit den anderen beiden untersuchten Gruppen deutlich erschwert. Insbesondere zur besseren Beurteilbarkeit des Lithium-induzierten pHPT erscheinen daher Studien an größeren Patientenkollektiven notwendig. Zu diesem Zweck erscheint die konsequente Durchführung einer Lithiumanamnese und anschließende Aufnahme in prospektive Verlaufsstudien empfehlenswert.

7 **Zusammenfassung und Abstract**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Krankheitsbild des primären Hyperparathyreoidismus (pHPT). Das vorrangige Ziel der Arbeit war dabei zu verifizieren, wie häufig sich im untersuchten Kollektiv Hinweise auf eine MEN-Erkrankung oder Lithium-medikation als Ursache des pHPT finden und durch welche klinischen Besonderheiten das Krankheitsbild in den beiden Verlaufsformen im Vergleich zum sporadischen pHPT gekennzeichnet ist. Während der pHPT sich heute meist als asymptomatische Hyperkalzämie darstellt, sind auch schwere klinische Manifestationen z.B. des Gastrointestinaltrakts, des Skeletts und der Nieren möglich. Im Kapitel 2 *Theoretische Einführung* wurden neben der Klinik das therapeutische Management des pHPT dargelegt. Dabei wurde zwischen dem sporadischen pHPT, dem pHPT im Zuge einer MEN-Erkrankung und dem Lithium-induzierten pHPT unterschieden. In Teilen der Fachliteratur wurden die beiden letztgenannten Formen des pHPT als gehäuft multiglandulär und rezidivierend verlaufend beschrieben, sodass zum Teil ein routinemäßiges bilaterales operatives Vorgehen empfohlen wurde.

Im Zuge der Datenerhebung konnten 682 Patienten identifiziert werden, die zwischen dem 01.01.2004 und dem 30.06.2013 mit der aktuellen Diagnose oder zurückliegenden operativen Therapie eines pHPT am Universitätsklinikum Marburg vorstellten. Ihnen wurde ein Fragebogen zur Beantwortung zugesandt. Das der Studie zugrundeliegende Material bestand aus den zu den 682 identifizierten Patienten im Dokumentationssystem *Orbis* verfügbaren Patientenunterlagen sowie aus 280 beantworteten Fragebögen (s. 3 *Material und Methoden*).

Im Kapitel 4 *Ergebnisse* konnte gezeigt werden, dass bei 89,2% der untersuchten Patienten ein sporadisches pHPT, bei einem Prozent ein Lithium-induzierter pHPT und bei 9,8% ein pHPT bei MEN vorlag. Es wurde deutlich, dass renale und ossäre Manifestationen beim pHPT noch immer vorkommen. Zudem stellte sich bei Patienten mit sporadischem pHPT und Lithium-induzierten pHPT die Schilddrüse als das am häufigsten zusätzlich erkrankte endokrine Organ dar, während Pankreaserkrankungen im Fragebogen nur selten angegeben wurden. Das Vorliegen einer Tumorerkrankung des Pankreas bei einem pHPT-Patienten oder in dessen Familie war insbesondere unter MEN1-Patienten häufig, ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bei MEN2-Erkrankten. Die bei der Erstoperation untersuchten präoperativen PTH- und Kalziumwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In allen drei Gruppen konnten mit der Erstoperation hohe

Heilungsraten des pHPT von 95 bis 100% erreicht werden. Im Falle der Reoperationen lag sie bei 87%. Die Rezidiv- und Persistenzraten hingen weder von der Gruppenzugehörigkeit, noch von der gewählten Operationsmethode ab. Die Analyse der Anzahl der betroffenen Drüsen bei Erstoperation erbrachte das singuläre Adenom mit 92% als häufigste Ursache des pHPT, gefolgt von jeweils circa 3% Doppeladenomen und Mehrdrüsenhyperplasien. Bei Patienten mit sporadischem pHPT lag in etwa 95% der Fälle ein einzelnes Adenom vor. Gleichzeitig lagen in 20% der Fälle von Lithium-induziertem pHPT und bei 78,9% der MEN-Erkrankten (0% bei MEN2a, 82,35 % bei MEN1) eine Nebenschilddrüsenhyperplasie vor. Damit waren Mehrdrüsenhyperplasien bei MEN-Patienten signifikant häufiger als bei Patienten mit sporadischem pHPT. Die Untersuchung der präoperativen Bildgebung erbrachte, dass bei multiglandulären Erkrankungen mit einer Sensitivität von nur 25 bzw. 26,5%, weder die Hochfrequenz-Sonographie noch die Sestamibi-Szintigraphie geeignet für die Detektion der betroffenen Nebenschilddrüsen erscheinen. Bei eindrüsigen Erkrankungen lag die Sensitivität um 70%.

Im Kapitel 5 *Diskussion* wurde deutlich, dass in der aktuellen Studie erstmalig in Deutschland der Lithium-induzierte pHPT an einem Kollektiv von Patienten mit pHPT untersucht wurde. Dabei konnte nur bei wenigen Patienten eine zurückliegende Lithiummedikation erhoben werden. Damit deckt sich die aktuelle Studie mit einer Reihe vorhergehender Studien, die das Vorkommen vom Lithium-induzierten pHPT unter Kollektiven mit pHPT untersuchten. Anders als in einem großen Teil der bisherigen Veröffentlichungen zum Lithium-induzierten pHPT ergab die gegenwärtige Studie keine signifikante Häufung von multiglandulären Erkrankungen, Rezidiven oder Persistenzen im Vergleich zum sporadischen pHPT. Die Ergebnisse einer meist eindrüsigen und mit hohen Heilungsraten vergesellschafteten sporadischen Erkrankung und einer meist mehrdrüsigen mit dem MEN1-Syndrom assoziierten Erkrankung deckten sich jedoch mit einem Großteil der diesbezüglichen Literatur.

Problematisch hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten stellten sich insbesondere das retrospektive Studiendesign, die teilweise unzureichende Nachbeobachtungszeit und die niedrige Fallzahl hinsichtlich des Lithium-induzierten pHPT dar. Die vorliegende Arbeit konnte wichtige Hinweise zu Häufigkeit und klinischen Besonderheiten des sporadischen pHPT im Vergleich zum pHPT bei MEN und beim Lithium-induzierten pHPT geben. Insbesondere zur abschließenden Beurteilbarkeit des Lithium-induzierten pHPT erscheinen jedoch Studien an größeren Patientenkollektiven notwendig. Da die retrospektive Analyse nur wenige Patienten mit Lithium-induziertem pHPT detektieren

konnte, erscheint zu diesem Zweck die konsequente Durchführung einer Lithiumanamnese und anschließende Aufnahme in prospektive Verlaufsstudien empfehlenswert.

The present work deals with the disease of primary Hyperparathyroidism (pHPT), its clinical manifestation and therapeutic outcome. The study aimed to collect information on the frequencies of lithium-induced and sporadic pHPT as well as pHPT associated with Multiple Endocrine Neoplasia (MEN). Furthermore, its objective was to point out and compare clinical features and particularities of sporadic, lithium- and MEN-associated pHPT, especially regarding rates of multiple gland disease, persistence, recurrence and associated endocrine diseases.

While nowadays pHPT mostly presents itself with asymptomatic hypercalcaemia, it may also cause severe clinical manifestations affecting the gastro-intestinal tract, kidneys or skeleton (*Chapter 2*). Several authors claimed that pHPT in MEN- and lithium-induced pHPT are associated with multiple gland disease, persistence and recurrence. Therefore, bilateral neck exploration has often been recommended as the treatment of choice against MEN- and lithium-associated pHPT.

The study data was collected retrospectively considering all medical records of patients with pHPT who attended the University Hospital of Marburg between 01-01-2004 and 30-06-2013. 682 patients were admitted (491 female, 191 male). The patients were sent a questionnaire asking about their history of lithium medication, MEN syndrome, additionally affected endocrine disorders and clinical features of pHPT. The patients were divided into three groups, based on the results of 280 completed questionnaires and 682 medical reports: Patients with sporadic pHPT, lithium-induced pHPT and pHPT in MEN.

The present study revealed an underlying MEN syndrome in 9.8% and a history of lithium medication in 1 % of all patients (s. *Chapter 2*). The remaining 89.2% were defined to have sporadic pHPT. Renal and skeletal manifestations were common among patients with pHPT. In the completed questionnaires, patients with sporadic and lithium-induced pHPT often stated to have an accompanying thyroid disease. Pancreatic affections were rare among patients with sporadic pHPT, while they were common among those with MEN1. Patients with MEN2a had medullary thyroid cancer in 100% of all cases.

Preoperative laboratory findings showed similar results in all groups. There was no significant difference in preoperative calcium and PTH levels between the three groups. The cure rate was 97.4% in primary surgery and 87% in resurgery. The rates for persistent

and recurrent disease neither depended on the type of pHPT (sporadic/MEN/lithium-associated) nor on the selected surgical method (unilateral/bilateral approach). Primary surgery revealed singular adenomas in 92.4%, double adenomas in 2.9% and hyperplasia in 3.4% of all cases. Patients with sporadic disease mostly had singular adenomas (95%). Most of the patients with MEN1 had multiple gland hyperplasia (82.35% of MEN1 patients, 0% of MEN2a patients). One out of five patients with lithium-associated pHPT that underwent primary surgery at the University Hospital Marburg suffered from multiple gland hyperplasia (20%). Thus, multiple gland disease was significantly more common in patients with MEN, while a significant difference between patients with sporadic and lithium-associated disease could not be shown.

The evaluation of preoperative imaging methods (ultrasound and sestamibi scintigraphy) revealed low sensitivity when dealing with multiglandular diseases (25 respectively 26.5%), while sensitivity was at around 70% among patients with only one gland being affected.

The discussion (chapter 5) pointed out, that the present study was the first to investigate lithium-induced/associated pHPT in a collection of patients with pHPT in Germany. It revealed that there were only very few patients with a history of lithium medication. These results go in line with the results from other countries that have also revealed small percentages of patients with a history of lithium medication in groups with pHPT. Contrary to most of the studies dealing with lithium-induced pHPT, the present study could not show a significantly higher rate of multiple gland, persistent or recurrent diseases compared to sporadic pHPT. Instead, the study could prove that sporadic pHPT and pHPT in MEN2a are mostly caused by a singular adenoma, while singular adenomas are uncommon in MEN1.

Problems and deficits of the study were mostly due to its retrospective design, the frequently short follow-up periods, and the big variety of group sizes with only a small number of patients with lithium-associated pHPT. It could deliver important information concerning the frequency of lithium-induced, MEN-associated and sporadic pHPT. Especially for a more conclusive evaluation of lithium-associated pHPT, bigger study groups seem to be necessary. As the retrospective study revealed that there were only very few patients with a history of lithium medication in the examined group, a systematic inclusion of patients with positive lithium anamnesis into prospective studies with regularly performed follow-ups can be recommended.

Literaturverzeichnis

Abdullah H, Bliss R, Guinea AI, Delbridge L (1999) Pathology and outcome of surgical treatment for lithium-associated hyperparathyroidism. *The British Journal of Surgery* 86, 91–93

Albert U, Cori D de, Aguglia A, Barbaro F, Lanfranco F, Bogetto F, Maina G (2013) Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: a case-control cross-sectional study. *Journal of Affective Disorders* 151, 786–790

Ananth J, Dubin SE (1983) Lithium and symptomatic hyperparathyroidism. *Journal of the Royal Society of Medicine* 76, 1026–1029

Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Araki T (1996) Uptake of technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 in tumor cell lines. *Journal of Nuclear Medicine* 37, 1551–1556

Arnalsteen LC, Alesina PF, Quiereux JL, Farrel SG, Patton FN, Carnaille BM, Cardot-Bauters CM, Wemeau JL, Proye, Charles A G (2002) Long-term results of less than total parathyroidectomy for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 132, 1119–1124

Awad SS, Miskulin J, Thompson N (2003) Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World Journal of Surgery* 27, 486–488

Baastrup PC (1964) The use of lithium in manic-depressive psychosis. *Comprehensive Psychiatry* 5, 396–408

Ballehaninna UK, Nguyen SM, Chamberlain RS (2011) Lithium associated hyperparathyroidism: an evidence based surgical approach. *Surgical Science* 2, 468–475

Bartsch DK, Rothmund M (2009) Reoperative surgery for primary hyperparathyroidism. *The British Journal of Surgery* 96, 699–701

Berens SC, Bernstein RS, Robbins J, Wolff J (1970) Antithyroid effects of lithium. *The Journal of Clinical Investigation* 49, 1357–1367

Berger M, Riedel M, Tomova N, Obermeier M, Seemuller F, Dittmann S, Moeller H, Severus E (2013) Do current screening recommendations allow for early detection of lithium-induced hyperparathyroidism in patients with bipolar disorder? *International Journal of Bipolar Disorders* 2013, 7

Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT (2014) Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99, 3561–3569

Bilezikian JP, Silverberg SJ (2010) Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 54, 106–109

Bilezikian JP, Silverberg SJ, Shane E, Parisien M, Dempster DW (1991) Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research* 6, 85–99

Binkley N, Adler R, Bilezikian JP (2014) Osteoporosis diagnosis in men: the T-score controversy revisited. *Current Osteoporosis Reports* 12, 403–409

Bocchetta A, Loviselli A (2006) Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2, 23

Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Marx SJ (2001) Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, 5658–5671

Brasier AR, Nussbaum SR (1988) Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *The American Journal of Medicine* 84, 654–660

Brown EM (1981) Lithium induces abnormal calcium-regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 52, 1046–1048

Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC (1993) Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366, 575–580

-
- Brown EM, MacLeod RJ (2001) Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiological Reviews* 81, 239–297
- Brunader R, Shelton DK (2002) Radiologic bone assessment in the evaluation of osteoporosis. *American Family Physician* 65, 1357–1364
- Burgess JR, David R, Parameswaran V, Greenaway TM, Shepherd JJ (1998) The outcome of subtotal parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia Type 1. *Archives of Surgery* 133, 126–129
- Burgess JR, David R, Greenaway TM, Parameswaran V, Shepherd JJ (1999) Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1: severity, clinical significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to parathyroidectomy. *Archives of Surgery* 134, 1119–1123
- Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, Asper JA, Diaz, Eduardo M Jr, Evans DB, Gagel RF, Garden A, Hoff AO, Lee JE, Morrison WH, Rosenthal DI, Sherman SI, Sturgis EM, Waguespack SG, Weber RS, Wirfel K, Vassilopoulou-Sellin R (2004) Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 26, 716–726
- Bushinsky DA, Monk RD (1998) Calcium. *The Lancet* 352, 306–311
- Cade JF (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. 1949. *Medical Journal of Australia* 2, 349–351
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen O, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeaugh-Geiss J (2003) A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 64, 1013–1024
- Carchman E, Ogilvie J, Holst J, Yim J, Carty S (2008) Appropriate surgical treatment of lithium-associated hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 32, 2195–2199
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ (1997) Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 276, 404–407

-
- Chanson P, Cadiot G, Murat A (1997) Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1. GENEM 1. Groupe d'Etude des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1. *Hormone Research* 47, 211–220
- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR (2005) Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *The American Journal of Psychiatry* 162, 1805–1819
- Daudon M (2005) Epidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Annales d'Urologie* 39, 209–231
- Delorme S, Hoffner S (2003) Diagnostik des Hyperparathyreoidismus. *Der Radiologe* 43, 275–283
- DGBS e.V. und DGPPN e.V (Mai 2012) S3 - Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0. URL: https://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-bipolar.pdf (abgerufen am: 21. September 2015)
- Dotzenrath C, Kaetsch AK, Pfingsten H, Cupisti K, Weyerbrock N, Vossough A, Verde PE, Ohmann C (2006) Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 30, 680–685
- Duggal HS, Singh I (2008) Lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism presenting with delirium. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32, 903–904
- Ebert D, Jaspert A, Murata H, Kaschka WP (1995) Initial lithium augmentation improves the antidepressant effects of standard TCA treatment in non-resistant depressed patients. *Psychopharmacology* 118, 223–225
- Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, Peracchi M, D'Agruma L, Minisola S, Corbetta S, Cole DEC, Spada A, Scillitani A (2009) Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *Journal of Bone and Mineral Research* 24, 1404–1410
- Eslamy HK, Ziessman HA (2008) Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics* 28, 1461–1476

-
- Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF (1998) Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. *World Journal of Surgery* 22, 1225–1230
- Ferrier IN, Tyrer SP, Bell AJ (1995) Lithium Therapy. *Advances in Psychiatric Treatment* 1, 102–108
- Fyrsten E, Norlen O, Hessman O, Stalberg P, Hellman P (2015) Long-Term Surveillance of Treated Hyperparathyroidism for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Recurrence or Hypoparathyroidism? *World Journal of Surgery* 40, 615–621
- Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC (1973) Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *The Lancet* 2, 331–332
- Geddes JR, Miklowitz DJ (2013) Treatment of bipolar disorder. *The Lancet* 381, 1672–1682
- Gesek FA, Friedman PA (1992) On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *The Journal of Clinical Investigation* 90, 749–758
- Givi B, Shah JP (2010) Parathyroid Carcinoma. *Thyroid Cancer* 22, 498–507
- Glesinger B (1954) Evaluation of lithium in treatment of psychotic excitement. *The Medical Journal of Australia* 41, 277–283
- Gotthardt M, Lohmann B, Behr TM, Bauhofer A, Franzius C, Schipper ML, Wagner M, Höffken H, Sitter H, Rothmund M, Joseph K, Nies C (2004) Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature. *World Journal of Surgery* 28, 100–107
- Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O'Doherty M, Palestro CJ, Scheve W, Stabin MG, Sylvestros D, Tulchinsky M (2012) SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *Journal of Nuclear Medicine Technology* 40, 111–118
- Guo CY, Thomas WE, al-Dehaimi AW, Assiri AM, Eastell R (1996) Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81, 3487–3491

-
- Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan G el-H (1997) Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 2844–2848
- Hannan FM, Nesbit MA, Christie PT, Fratter C, Dudley NE, Sadler GP, Thakker RV (2008) Familial isolated primary hyperparathyroidism caused by mutations of the MEN1 gene. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* 4, 53–58
- Hartigan GP (1963) The Use of Lithium Salts in Affective Disorders. *The British Journal of Psychiatry* 109, 810–814
- Hayes J, Prah P, Nazareth I, King M, Walters K, Petersen I, Osborn D (2011) Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995-2009. *PLoS one* 6, e28725
- Heath DA (2000) Familial hypocalciuric hypercalcemia. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 1, 291–296
- Heit S, Nemeroff CB (1998) Lithium augmentation of antidepressants in treatment-refractory depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 59, 28–33
- Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DE (2000) Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Human Mutation* 16, 281–296
- Henry C (2002) Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 27, 104–107
- Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ (2005) Calcium absorption across epithelia. *Physiological Reviews* 85, 373–422
- Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF (2000) Multiple endocrine neoplasias. *Annual Review of Physiology* 62, 377–411
- Hong L, Newton H, Nance M (2012) Management of lithium-associated hyperparathyroidism. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 46, 585
- Hopkins CR, Reading CC (1995) Thyroid and parathyroid imaging. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 16, 279–295

-
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR (1999) Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 86, 538–544
- Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG (2005) Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Surgery* 138, 1027–1031
- Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M (2015) Hereditary hyperparathyroidism- a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Archives of Surgery* 400, 867–886
- Järhult J, Ander S, Asking B, Jansson S, Meehan A, Kristoffersson A, Nordenström J (2010) Long-term results of surgery for lithium-associated hyperparathyroidism. *The British Journal of Surgery* 97, 1680–1685
- Kann PH (2001) Osteodensitometry and ultrasound measurements of bone. Methods, indications, and efficacy. *Der Orthopäde* 30, 437–443
- Kann PH, Bartsch D, Langer P, Waldmann J, Hadji P, Pfützner A, Klüsener J (2012) Peripheral bone mineral density in correlation to disease-related predisposing conditions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Journal of Endocrinological Investigation* 35, 573–579
- Karakas E, Müller H, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK (2013) Reoperations for primary hyperparathyroidism – improvement of outcome over two decades. *Langenbeck's Archives of Surgery* 398, 99–106
- Karakas E, Schneider R, Rothmund M, Bartsch DK, Schlosser K (2014) Initial surgery for benign primary hyperparathyroidism: an analysis of 1,300 patients in a teaching hospital. *World Journal of Surgery* 38, 2011–2018
- Kasperk C, Bartl H (2014) Störungen des Kalziumstoffwechsels. *Der Internist* 55, 1313–1326
- Kebebew E, Hwang J, Reiff E, Duh Q, Clark OH (2006) Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: a simple and accurate scoring model. *Archives of Surgery* 141, 777–782

-
- Khorasani N, Mohammadi A (2014) Effective factors on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 7, 2639–2644
- Koea JB, Shaw JH (1999) Parathyroid cancer: biology and management. *Surgical Oncology* 8, 155–165
- Komatsu M, Shimizu H, Tsuruta T, Kato M, Fushimi T, Inoue K, Kobayashi S, Kuroda T (1995) Effect of lithium on serum calcium level and parathyroid function in manic-depressive patients. *Endocrine Journal* 42, 691–695
- Kraft MD (2015) Phosphorus and calcium: a review for the adult nutrition support clinician. *Nutrition in Clinical Practice* 30, 21–33
- Kusalic M, Engelsmann F (1996) Effect of lithium maintenance treatment on hypothalamic pituitary gonadal axis in bipolar men. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 21, 181–186
- Lairmore TC, Govednik CM, Quinn CE, Sigmond BR, Lee CY, Jupiter DC (2014) A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 156, 1326–1334
- Larsson C, Skogseid B, Öberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M (1988) Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 332, 85–87
- Lehmann SW, Lee J (2013) Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know? *Journal of Affective Disorders* 146, 151–157
- Lin C, Su C, Hwang P (2014) Calcium-sensing receptor mediates Ca(2+) homeostasis by modulating expression of PTH and stanniocalcin. *Endocrinology* 155, 56–67
- Livingstone C, Rampes H (2006) Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *Journal of Psychopharmacology* 20, 347–355
- Lou I, Schneider DF, Levenson G, Foley D, Sippel R, Chen H (2016) Parathyroidectomy is underused in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery* 159, 172–180

-
- Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, Boccagni P, Angelini F, Bui F, D'Amico DF, Favia G (2000) Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology* 143, 755–760
- Mak TW, Shek CC, Chow CC, Wing YK, Lee S (1998) Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83, 3857–3859
- Marcus R, Madvig P, Crim M, Pont A, Kosek J (1984) Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. *Annals of Internal Medicine* 100, 633–640
- Martelletti P (2015) Cluster headache management and beyond. *Expert opinion on pharmacotherapy* 16, 1411–1415
- Marti JL, Yang CS, Carling T, Roman SA, Sosa JA, Donovan P, Guoth MS, Heller KS, Udelsman R (2012) Surgical approach and outcomes in patients with lithium-associated hyperparathyroidism. *Annals of Surgical Oncology* 19, 3465–3471
- Martin RC, Greenwell D, Flynn MB (2000) Initial neck exploration for untreated hyperparathyroidism. *The American Surgeon* 66, 269–272
- Marx SJ, Vinik AI, Santen RJ, Floyd, J C Jr, Mills JL, Green J (1986) Multiple endocrine neoplasia type I: assessment of laboratory tests to screen for the gene in a large kindred. *Medicine* 65, 226–241
- McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR (2012) Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379, 721–728
- Meehan AD, Humble MB, Yazarloo P, Järhult J, Wallin G (2015) The prevalence of lithium-associated hyperparathyroidism in a large Swedish population attending psychiatric outpatient units. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 35, 279–285
- Mihai R, Barczynski M, Iacobone M, Sitges-Serra A (2009) Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbeck's Archives of Surgery* 394, 785–798
- Mosekilde L (2008) Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clinical Endocrinology* 69, 1–19

-
- Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR (2005) Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocrine Reviews* 26, 78–113
- National Institute for Health Care Excellence (2014) Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. URL: guidance.nice.org.uk/cg185 (abgerufen am: 21. September 2015)
- Naveh-Many T, Friedlaender MM, Mayer H, Silver J (1989) Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology* 125, 275–280
- Noack CH, Trautner EM (1951) The lithium treatment of maniacal psychosis. *The Medical Journal of Australia* 2, 219–222
- Nordenström J, Elvius M, Bågedahl-Strindlund M, Zhao B, Törring O (1994) Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism* 43, 1563–1567
- Norlen O, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L (2014) Long-term outcome after parathyroidectomy for lithium-induced hyperparathyroidism. *The British Journal of Surgery* 101, 1252–1256
- Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, Marx SJ, Gibril F, Jensen RT (2008) Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Annals of Surgery* 247, 501–510
- Oberg K, Skogseid B, Eriksson B (1989) Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). Clinical, biochemical and genetical investigations. *Acta Oncologica* 28, 383–387
- Ozkaya M, Elboga U, Sahin E, Kalender E, Korkmaz H, Demir HD, Celen YZ, Erkilic S, Gökalp A, Maralcan G (2015) Evaluation of conventional imaging techniques on preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 15, 61–66
- Perera N, Gluch L, Crawford BA (2009) Misleading parathyroid sestamibi scan in lithium users. *Internal Medicine Journal* 39, 556–557

-
- Pfister MF, Lederer E, Forgo J, Ziegler U, Lotscher M, Quabius ES, Biber J, Murer H (1997) Parathyroid hormone-dependent degradation of type II Na⁺/Pi cotransporters. *The Journal of Biological Chemistry* 272, 20125–20130
- Phay JE, Moley JF, Laimore TC (2000) Multiple endocrine neoplasias. *Seminars in Surgical Oncology* 18, 324–332
- Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG (1993) Mutations in the human Ca(2⁺)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75, 1297–1303
- Portale AA, Halloran BP, Morris RC (1989) Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *The Journal of Clinical Investigation* 83, 1494–1499
- Prien RF (1973) Prophylactic Efficacy of Lithium Carbonate in Manic-Depressive Illness. *Archives of General Psychiatry* 28, 337-341
- Renz H (2014) UKGM Standort Marburg. Laboratoriumsmedizinisches Untersuchungsprogramm. Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik. URL: <http://labinfo.med.uni-marburg.de/labinfo/lab/docs/direct-copy/referenzwerttabelle-marburg.pdf> (abgerufen am: 2. April 2015)
- Rinke A, Galan SR, Fendrich V, Kann PH, Bartsch DK, Gress TM (2012) Hereditäre neuroendokrine Tumoren. Multiple endokrine Neoplasien Typ 1 und 2. *Der Internist* 53, 400–407
- Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC (2005) A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology-head and neck surgery* 132, 359–372
- Sanadgol H, Ardalan M, Tamadon M, Mardani S, Nasri H (2013) Current concepts on normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Journal of Parathyroid Disease* 1, 21–23
- Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS (2012) Prevalence of kidney stones in the United States. *European Urology* 62, 160–165
- Schantz A, Castleman B (1973) Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 31, 600–605

-
- Schou M, Amdisen A, Eskjaer Jensen S, Olsen T (1968) Occurrence of goitre during lithium treatment. *British Medical Journal* 3, 710–713
- Schou M, Juel-Nielsen N, Strömberg E, Voldby H (1954) The Treatment of Manic Psychoses by the Administration of Lithium Salts. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 17, 250–260
- Schreinemakers MJM, Pieterman CRC, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Borel Rinkes IHM (2011) The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World Journal of Surgery* 35, 1993–2005
- Schwabe U, Paffrath D (2015) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Springer Berlin Heidelberg Berlin, Heidelberg, 956–957
- Shane E (2001) Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, 485–493
- Sharma J, Itum DS, Moss L, Li C, Chun-Li C, Weber C (2014) Predictors of bone mineral density improvement in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 38, 1268–1273
- Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR (2015) Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *The Lancet* 386, 461–468
- Shulman KI, Rochon P, Sykora K, Anderson G, Mamdani M, Bronskill S, Tran, Chau T (2003) Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *British Medical Journal* 326, 960–961
- Silver J, Moallem E, Kilav R, Sela A, Naveh-Many T (1998) Regulation of the parathyroid hormone gene by calcium, phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Nephrology Dialysis Transplantation* 13, 40–44
- Silverberg SJ, Bilezikian JP (1996) Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81, 2036–2040
- Skandarajah AR, Palazzo FF, Henry JF (2011) Lithium-associated hyperparathyroidism: surgical strategies in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *World Journal of Surgery* 35, 2432–2439

-
- Sklavenitis-Pistofidis R, Papaioannou O, Kotsa K (2015) Primary hyperparathyroidism and the road to surgery: appraisal of the proceedings of the four international workshops (1990, 2002, 2008, 2014) on primary hyperparathyroidism. *Hormones* 14, 201–210
- Sneider MS, Solorzano CC, Montano RE, Anello C, Irvin GL, Lew JI (2009) Sporadic primary hyperparathyroidism in young individuals: different disease and treatment? *The Journal of Surgical Research* 155, 100–103
- Sofferman RA, Ahuja AT (2012) Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *Parathyroid Ultrasound*. Springer New York, 157–186
- Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P (2012) Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *European Journal of Endocrinology* 166, 1093–1100
- Szalat A, Mazeh H, Freund HR (2009) Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 160, 317–323
- Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R (1992) Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *Journal of Nuclear Medicine* 33, 1801–1807
- Thakker RV (1998) Multiple endocrine neoplasia-syndromes of the twentieth century. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83, 2617–2620
- Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML (2007) Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? *Annals of Surgery* 246, 1075–1082
- Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, Falchetti A, Brandi ML (2009) Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. *Endocrine Journal* 56, 827–841
- Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV (1996) Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Quarterly Journal of Medicine* 89, 653–669

-
- Twigt BA., Houweling BM., Vriens MR., Regeer EJ., Kupka RW., Rinkes IHB, Valk GD. (2013a) Hypercalcemia in patients with bipolar disorder treated with lithium: a cross-sectional study. *International Journal of Bipolar Disorders* 1, 18
- Twigt BA., Scholten A, Valk GD., Rinkes, Inne H M Borel, Vriens MR. (2013b) Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8, 50
- Untch BR, Adam MA, Scheri RP, Bennett KM, Dixit D, Webb C, Leight GS, Olson JA (2011) Surgeon-performed ultrasound is superior to 99Tc-sestamibi scanning to localize parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: results in 516 patients over 10 years. *Journal of the American College of Surgeons* 212, 522–529
- Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M (1988) Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 78, 434–441
- Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, Bartsch DK, Slater EP, Kann PH, Rothmund M, Langer P (2009) Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. *World Journal of Surgery* 33, 1208–1218
- Waldmann J, López CL, Langer P, Rothmund M, Bartsch DK (2010) Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *The British Journal of Surgery* 97, 1528–1534
- Wei CH, Harari A (2012) Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Current Treatment Options in Oncology* 13, 11–23
- Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B (2011) Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *The Journal of Clinical Psychiatry* 72, 1452–1464
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lépine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK (1996) Cross-National Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *The Journal of the American Medical Association* 276, 293–299

-
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ (2006) Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *Journal of Bone and Mineral Research* 21, 171–177
- Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S, Tibblin S, Bergenfelz A (2000) Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Archives of Surgery* 135, 142–147
- Wilhelm SM., Wang TS., Ruan DT., Lee JA., Asa SL., Duh Q, Doherty GM., Herrera MF., Pasieka JL., Perrier ND., Silverberg SJ., Solórzano CC., Sturgeon C, Tublin ME., Udelsman R, Carty SE. (2016) The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surgery* 151, 959-968
- Wilkins BJ, Lewis JS (2009) Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head and Neck Pathology* 3, 140–149
- Wolfspenger M, Greil W, Rossler W, Grohmann R (2007) Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *Journal of Affective Disorders* 99, 9–17
- World Health Organisation (WHO) (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Report Series 843, 1–129
- Young AH, Hammond JM (2007) Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science* 191, 474–476
- Zahrani AA, Levine MA (1997) Primary hyperparathyroidism. *The Lancet* 349, 1233–1238
- Zamani A, Omrani GR, Nasab MM (2009) Lithium's effect on bone mineral density. *Bone* 44, 331–334

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
μ	micro
Abb.	Abbildung
ADH	Autosomal dominante Hypokalzämie
anorg.	Anorganisch/es/er
bzw.	beziehungsweise
Cm	Zentimeter
Ca ²⁺	ionisiertes Kalzium
CaSR	Calcium Sensing Receptor
CT	Computertomographie
D	dezi
DGBS	Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störung
DGPNN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsfraktion
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
HE	Halsexploration/-en
HPT	Hyperparathyroidismus
Hz	Herz
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
kg	Kilogramm
l	Liter

M	mega
m	milli
Med.	Median
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MIBI	Methoxy-isobutyl-insonutril
Min.	Minimum
min	Minute
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
n	Nano
Na ⁺ /Pi-Kotransporter	Natrium/Phosphat-Kotransporter
Neg.	Negatives/er
NICE	National Institute of Health and Care Excellence
OP	Operation
pHPT	primärer/n/m Hyperparathyreoidismus
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
PTH	Parathormon
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase
s.	siehe
SD	Standardabweichung
sHPT	sekundärer/n/m Hyperparathyreoidismus
SPECT	Single photon emission computed tomography
Tc	Technetium
tHPT	tertiärer/n/m Hyperparathyreoidismus
WHO	World Health Organisation
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Regulation des Kalziumstoffwechsels – Abbildung modifiziert nach Kraft (2015)	5
Abb. 2: Laborchemische Abklärung einer Erhöhung der Serumkalziumkonzentration – Abbildung modifiziert nach Kasperk u. Bartl (2014).....	8
Abb. 3: Geschlechterverteilung nach Gruppen.....	45
Abb. 4: Gruppenverteilung nach Art der Vorstellung	46
Abb. 5: Erkrankungen hormonbildender Drüsen gemäß Fragebogen (neben pHPT) ..	48
Abb. 6: Nennungen erkrankter hormonbildender Drüsen gemäß Fragebogen	50
Abb. 7: Tumor- oder Krebserkrankungen der Schilddrüse gemäß Fragebogen.....	51
Abb. 8: Tumor- oder Krebserkrankungen der Bauchspeicheldrüse gemäß Fragebogen	51
Abb. 9: Familiäres Vorkommen von Erkrankungen der Nebenschilddrüsen gemäß Fragebogen	54
Abb. 10: Familiäres Vorkommen von Erkrankungen hormonbildender Drüsen gemäß Fragebogen (neben Erkrankungen der Nebenschilddrüsen).....	55
Abb. 11: Nennungen erkrankter hormonbildender Drüsen (familiär) gemäß Fragebogen	56
Abb. 12: Familiäres Vorkommen von Tumor- oder Krebserkrankungen der Schilddrüse gemäß Fragebogen	57
Abb. 13: Familiäres Vorkommen von Tumor- oder Krebserkrankungen des Pankreas gemäß Fragebogen	58

Abb. 14: Familiäres Vorkommen von MEN gemäß Fragebogen	59
Abb. 15: Vorkommen psychischer Erkrankungen gemäß Fragebogen.....	60
Abb. 16: Häufigkeit einer erfolgten Lithiumanamnese gemäß Fragebogen	61
Abb. 17: Nephrolithiasis/Nephrokalzinose/Nierenkoliken gemäß Fragebogen	62
Abb.18: Vorkommen von Frakturen gemäß Fragenbogen	63
Abb.19: Osteoporose gemäß Fragebogen	64
Abb. 20: Erfolgte Knochendichtemessung gemäß Fragebogen	65
Abb. 21: Befunde der Knochendichtemessungen bei Patienten mit Osteoporose gemäß Fragebogen	66
Abb.22: Befunde der Knochendichtemessungen bei Patienten ohne Osteoporose gemäß Fragebogen	66
Abb.23: Knochendichtemessungen gesamt – Auswertung nach T-Score (prozentual)	67
Abb. 24: Knochendichtemessungen – Auswertung nach T-Score (absolut)	68
Abb. 25: Knochendichtemessungen – Auswertung nach Z-Score (absolut)	69
Abb. 26: Erstvorstellungen ohne Operation bei pHPT – Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht und mittleres Alter	80
Abb.27: Erstoperationen bei pHPT – Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht und mittleres Alter	83
Abb.28: Dauer der Nachbeobachtung bei Erstoperation in Tagen	92

Abb.29: Reoperationen bei pHPT – Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht und mittleres Alter	104
Abb 30: Dauer der Nachbeobachtung bei Reoperation in Tagen	112

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Osteoporose – Darstellung modifiziert nach WHO (World Health Organisation (WHO) 1994)	30
Tabelle 2: Berücksichtigte Laborparameter und deren Bestimmungsmethode im Universitätsklinikum Marburg – Eigene Darstellung nach Renz (2014)	33
Tabelle 3: Laborparameter bei Erstvorstellung (pHPT ohne Operation)	81
Tabelle 4: Operationsmethode bei Erstoperation des pHPT	84
Tabelle 5: Präoperative Laborparameter bei Erstoperation	85
Tabelle 6: Erstoperation bei pHPT – präoperative Normo- und Hyperkalzämie	87
Tabelle 7: Lithium-induzierter und sporadischer pHPT – Prüfung präoperativer Kalzium- und PTH-Mittelwerte	87
Tabelle 8: pHPT bei MEN und sporadischer pHPT – Prüfung präoperativer Kalzium- und PTH-Mittelwerte	87
Tabelle 9: Postoperative Laborwerte bei Erstoperation	88
Tabelle 10: Erstoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem unmittelbar postoperativ ermittelten Kalziumwert (<3. Postoperativer Tag)	89
Tabelle 11: Erstoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem minimal postoperativ ermittelten Kalziumwert	90
Tabelle 12: Erstoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem maximal postoperativ ermittelten Kalziumwert	90
Tabelle 13: Diagnosequalität des pHPT bei Erstoperation	91

Tabelle 14: Anzahl histologisch betroffener Drüsen bei Erstoperation.....	93
Tabelle 15: Anzahl der betroffenen Drüsen bei Erstoperation nach Gruppenzugehörigkeit	95
Tabelle 16: Rezidiv und Persistenz nach Gruppenzugehörigkeit.....	101
Tabelle 17: Rezidiv und Persistenz nach Operationsmethode	102
Tabelle 18: Operationsmethode bei Reoperation	105
Tabelle 19: Präoperative Laborparameter bei Reoperation	106
Tabelle 20: Reoperation bei pHPT – präoperative Normo- und Hyperkalzämie.....	107
Tabelle 21: Postoperative Laborparameter bei Reoperation	108
Tabelle 22: Reoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem unmittelbar postoperativ ermittelten Kalziumwert (<3. Postoperativer Tag)	109
Tabelle 23: Reoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem minimal postoperativ ermittelten Kalziumwert	110
Tabelle 24: Reoperation bei pHPT – postoperative Hypo-, Normo- und Hyperkalzämie gemäß dem maximal postoperativ ermittelten Kalziumwert.....	110
Tabelle 25: Diagnosequalität des pHPT bei Reoperation	111
Tabelle 26: Anzahl histologisch betroffener Drüsen bei Reoperation	113
Tabelle 27: Rezidiv und Persistenz bei Reoperation nach Gruppenzugehörigkeit.....	117
Tabelle 28: Rezidiv und Persistenz bei Reoperation nach Operationsmethode	118

Tabelle 29: Nebenschilddrüsenultraschall bei einrüsigen Erkrankungen	119
Tabelle 30: Nebenschilddrüsenultraschall bei mehrrüsigen Erkrankungen	120
Tabelle 31: Nebenschilddrüsen- ^{99m} Tc-Sestamibi-Szintigraphie bei einrüsigen Erkrankungen	121
Tabelle 32: Nebenschilddrüsen- ^{99m} Tc-Sestamibi-Szintigraphie bei mehrrüsigen Erkrankungen	121

Anhang

Anhang 1: initiales Anschreiben

	Philipps Universität Marburg
<small>Philipps-Universität – Endokrinologie & Diabetologie – 35033 Marburg</small>	
	Fachbereich Medizin Endokrinologie & Diabetologie Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Herbert Kann
	<small>Tel.: 06421 / 5865922 Fax: 06421 / 5862733 E-Mail: kannp@med.uni-marburg.de Sek.: Frau Pia Schuhmacher Tel.: 06421 / 5863135 E-Mail: knussman@med.uni-marburg.de Anschrift: Baldinger Straße 35033 Marburg Web: www.uni-marburg.de/de- einrichtungen/endodiab Az.: Marburg, TT.MM.YYYY</small>
Bitte um Studienteilnahme/Beantwortung des Fragebogens „Endokrine Erkrankungen und primärer Hyperparathyreoidismus“	
<p>Sehr geehrte/r Frau/Herr XXX,</p> <p>im Rahmen eines Forschungsprojekts wird derzeit in der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Marburg eine Studie zum Thema Erkrankungen der Nebenschilddrüsen, speziell der primären Nebenschilddrüsenüberfunktion (primärer Hyperparathyreoidismus) durchgeführt. Wir möchten Sie gerne um die Teilnahme an der Studie bitten.</p> <p>Wesentlicher Bestandteil der Studie ist der beiliegende Fragebogen, um dessen Beantwortung wir Sie bitten möchten. Sie nimmt ca. 15 Min. in Anspruch.</p> <p>Die Nebenschilddrüsen sind in der Regel vierfach angelegt und befinden sich meist in unmittelbarer Nähe der Schilddrüse. Sie sind durch die Bildung des Parathormons von enormer Bedeutung für den Calcium- und damit auch den Knochenstoffwechsel des Menschen.</p> <p>Durch - meist ungeklärte Ursache - kann es zu einer primären Überfunktion der Nebenschilddrüsen kommen (primärer Hyperparathyreoidismus). In Folge der erhöhten Parathormon-Ausschüttung kommt es zu Störungen des Calciumstoffwechsels, die in der Konsequenz zu Demineralisation der Knochen, zu Ablagerung von Calcium in den Nieren, zu Nierensteinen, Krankheitsmanifestationen im Bereich des Magen-Darm-Traktes und zu vielen weiteren unspezifischen Symptomen führen können.</p> <p>Durch den beiliegenden Fragebogen wollen wir gerne nähere Informationen über Ursachen und Folgen des primären Hyperparathyreoidismus gewinnen.</p> <p>Ich hoffe ich konnte Ihr Interesse an der Studie wecken und bedanke mich im Voraus recht herzlich für Ihre Antwort. Die Beantwortung der Fragen ist selbstverständlich freiwillig.</p> <p>Die erhobenen Daten werden im Zuge der Studie gespeichert und in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form weiterverwendet. Eine Zuordnung von den erhobenen Daten zur Identität der Person ist nur unter Kenntnis des entsprechenden Schlüssels möglich und daher nur wenigen Personen vorbehalten.</p> <p>Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen an die oben genannte Adresse. Ein adressierter Rückumschlag liegt bei. Sofern es für Sie bequemer ist, können Sie uns den Bogen auch gerne an die Nummer 06421-58-62733 faxen.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen</p> <p> Prof. Dr. Dr. Peter Herbert Kann Leiter des Bereichs Endokrinologie & Diabetologie</p>	

Anhang 2: Fragebogen

Fragebogen

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Telefonnummer:

1. Sind in Ihrer Familie Erkrankungen der Nebenschilddrüse(n) bekannt?

☐ Ja ☐ Nein ☐ weiß ich nicht

Wenn ja, welche und bei wem (Verwandtschaftsgrad):

2. Sind bei Ihnen Erkrankungen anderer hormonbildender Drüsen bekannt?

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, welche:

3. Sind in Ihrer Familie Erkrankungen anderer hormonbildender Drüsen bekannt?

☐ Ja ☐ Nein ☐ weiß ich nicht

Wenn ja, welche und bei wem (Verwandtschaftsgrad):

4. Sind bei Ihnen Krebs- bzw. Tumorerkrankungen der Schilddrüse bekannt?

☐ Ja ☐ Nein

5. Sind in Ihrer Familie Krebs- bzw. Tumorerkrankungen der Schilddrüse bekannt?

☐ Ja ☐ Nein ☐ weiß ich nicht

Wenn ja, bei wem (Verwandtschaftsgrad):

6. Sind bei Ihnen Krebs- bzw. Tumorerkrankungen der Bauchspeicheldrüse bekannt?

☐ Ja ☐ Nein

7. Sind in Ihrer Familie Krebs- bzw. Tumorerkrankungen der Bauchspeicheldrüse bekannt?

☐ Ja ☐ Nein ☐ weiß ich nicht

Wenn ja, bei wem (Verwandschaftsgrad):

8. Ist in Ihrer Familie eine sogenannte multiple endokrine Neoplasie (MEN) bekannt?

☐ Ja ☐ Nein ☐ weiß ich nicht

Wenn ja, bei wem (Verwandschaftsgrad):

9. Ist bei Ihnen eine sogenannte multiple endokrine Neoplasie (MEN) bekannt?

☐ Ja ☐ Nein

10. Lag oder liegt bei Ihnen eine psychische Erkrankung (z.B. Depression, Manie, bipolare Störung/manisch-depressive Erkrankung, Schizophrenie) vor?

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, welche:

11. Sind Sie wegen einer seelischen bzw. psychiatrischen Erkrankung schon einmal von einem Nervenarzt oder einem Psychiater /einer Nervenärztin oder einer Psychiaterin behandelt worden? (falls ja, bitte benennen)

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, bei wem: _____

12. Sind Sie wegen einer seelischen bzw. psychiatrischen Erkrankung schon einmal von Ihrem Hausarzt / Ihrer Hausärztin behandelt worden? (falls ja, bitte benennen)

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, bei wem: _____

13. Haben Sie jemals ein Präparat eingenommen, das Lithium enthält
(z.B. Quilonum, Quilonum retard, Quilonorm, Quilonorm retard, Hypnorex, Hypnorex
retard, Lithiofor, Lithiofor retard, Neurolepsi, Lithium-Aspartat, Li 450 „Ziethen“,
Lithium Apogepha, Leukominerale...)?

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, bitte geben Sie den Zeitraum/ die Zeiträume der Behandlung an:

14. Sind Sie im Zuge der Untersuchungen wegen Ihrer Erkrankung der
Nebenschilddrüse(n) (primärer Hyperparathyreoidismus) jemals nach einer
zurückliegenden Einnahme von Lithium gefragt worden?

☐ Ja ☐ Nein ☐ weiß ich nicht

15. Liegt oder lag bei Ihnen eines der folgenden Probleme vor:

-Verkalkung im Bereich der Niere(n)?

☐ Ja ☐ Nein

-Nierensteine?

☐ Ja ☐ Nein

-Nierenkoliken?

☐ Ja ☐ Nein

16. Liegt oder lag bei Ihnen eine Osteoporose vor?

☐ Ja ☐ Nein

17. Ist es bei Ihnen jemals zum Auftreten von Knochenbrüchen gekommen? (wie, welche,
wann)

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, bitte machen Sie die folgenden Angaben:

Jahreszahl/ wann	Welcher Knochen war betroffen?	Wie ist das passiert?

18. Ist bei Ihnen jemals eine Knochendichtemessung durchgeführt worden?

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, wo?:

☐ im UKGM (Universitätsklinikum Gießen und Marburg)

☐ andernorts: _____

Wenn ja, würden Sie uns eine Kopie des Messergebnisses aushändigen?

☐ Ja, ich lege sie bei. ☐ Nein

19. Sind Sie wegen Ihrer Erkrankung der Nebenschilddrüsen operiert worden?

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, wo?

☐ im UKGM (Universitätsklinikum Gießen und Marburg)

☐ andernorts: _____

Wenn ja, kam es nach der Operation zu einem Rezidiv (Wiederauftreten) oder einer Persistenz (Fortbestehen) der Erkrankung (primärer Hyperparathyreoidismus)?

☐ Ja ☐ Nein

20. Sind Sie damit einverstanden, wenn wir Sie für ggf. sinnvolle weitere Nachfragen persönlich kontaktieren?

☐ Ja ☐ Nein

Vielen Dank!

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

Adamkiewicz, Bartsch, Bauer, Baum, Becker, Best, Bette, Bien, Bohlander, Bösner, Burghard, Cetin, Cordes, Czubayko, Damanakis, Daut, Debus, Decher, Dodel, Donner-Banzhoff, Ellenrieder, Eberhardt, Eggert, Fendrich, Feuser, Geks, Görg, Greene, Gress, Grimm, Hegele, Hertl, Heverhagen, Hofmann, Hoyer, Jacob, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kann, Kill, Kircher, Kirschbaum, Kinscherf, Kircher, Klose, Koehler, König, Koolman, Kruse, Kühne, Kühnert, Lill, Lohoff, Lüsebrink, Maier, Maisch, Metzelder, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pahl, Plant, Preisig-Müller, Ramaswamy, Renz, Richter, Rolfes, Rosenow, Rost, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schales, Schieffer, Schmidt, Schneider, Schu, Schüffel, Schütz, Seifart, Seitz, Seipelt, Sekundo, Sevinc, Sommer, Stahl, Steinger, Stiewe, Tackenberg, Teymoortash, Timmesfeld, Topp, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wißniowski, Wrocklage, Wulf, Zemlin, Zorremba **in Marburg**,

Bornhäuser, Damme, Richter **in Dresden**,

Arslan, Ertürk, Göksoy und Karakas **in Istanbul**.

Danksagung

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich den Personen danken, die mich auf dem Weg hierher tatkräftig unterstützt haben. Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Kann für die Bereitstellung des Themas und die umfassende Betreuung in Vorbereitung und während der Durchführung der Arbeit danken. Auch möchte ich Frau Schumacher für die organisatorische Hilfestellungen und die Entgegennahme der Fragebögen danken. Weiterhin danke ich den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie und der Abteilung für Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Marburg sowie der Zentralen Informationsverarbeitung für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Patientendaten sowie dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Marburg und Herrn Wahbi für die statistische Beratung.

Der größte Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden. Oma, Papa, Mama, Felix, Karoline, Hanna, Stephan, Anne und Emil, Thomas, Johanna, Sara, Neslihan und so viele andere: ihr habt mir immer wieder neue Motivation und Kraft gegeben und ward so die tollste Hilfe, die man sich wünschen kann.